

DE MOLA HYDATIFORMI
mit einem Experiment zur
biologischen Diagnostizierung

Kurt Leber

1962

Aus der Frauenklinik des Stadtkrankenhauses Offenbach am Main

(Direktor : Prof. Dr. med. H. Lewin)

DE MOLA HYDATIFORMI MIT EINEM EXPERIMENT ZUR
BIOLOGISCHEN DIAGNOSTIZIERUNG

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

der gesamten Medizin

der hohen Medizinischen Fakultät

der Johann Wolfgang Goethe-Universität

zu Frankfurt am Main

vorgelegt von

Kurt Leber

aus Frankfurt am Main

Frankfurt/M. 1962

Dekan : Prof. Dr. med. W. Krücke
Referent : Prof. Dr. med. H. Lewin
Korreferent : Prof. Dr. med. A. Schwenzer
Mündliche Prüfung : 28. November 1962



EINLEITUNG

Die Blasenmole (mola hydatiforme) ist eine tumorartige Erkrankung der Chorionzotten. Sie kommt zum Glück nicht sehr häufig vor.

Von Prof. L e w i n ist mir die Aufgabe gestellt worden, die zum Teil noch nicht geklärten geschichtlichen, anatomischen, histologischen, chemischen, biologischen, genetischen und klinischen Fragen in bezug auf die Blasenmole an Hand der Literatur und auf Grund unsres Materials (20 Fälle : 1950-1959) zu untersuchen. Außerdem sollte ich hinsichtlich der biologischen Diagnose ein Experiment ausführen, um möglicherweise einen neuen Weg der Harnapplikation am männlichen Frosch zu finden.

Geschichte

Es ist g e s c h i c h t l i c h außerordentlich interessant, daß die Blasenmole durch ihr auffallendes Krankheitsbild bereits im Altertum bekannt war, im Gegensatz zum malignen Chorionepitheliom, das trotz intensiver Bearbeitung durch die anerkanntesten Forscher erst Ende des 19. Jahrhunderts als eine Geschwulst eigener Art diagnostiziert wurde. Der Volksmund hatte für die Blasenmole schon sehr früh die verschiedenartigsten Namen, wie Traubenmole, Windei, Teufelsbrut und Mondkalb.

Bereits die Schule des H i p o k r a t e s (1) faßte die Mole als eine Degeneration des Chorions auf. Doch dieses Wissen wurde nicht beachtet, und es dauerte über 2000 Jahre, bis 1827 V e l p e a u (2) zu der alten Lehre zurückkehrte. 1847 lieferte H. M ü l l e r (3) eine treffende Beschreibung des Molenbaues, und 1895 erschien die klassische Arbeit M a r c h a n d 's (4), auf der unser heutiges anatomisches Wissen beruht. Im 20. Jahrhundert klärte uns schließlich A s c h h e i m (5) über die biologischen Funktionen auf, indem er zeigte, daß das Chorionepithel und

nicht der Embryo (bzw. der Foet) für die pathologisch vermehrte Hormonbildung verantwortlich ist. In Zusammenarbeit mit Z o n d e k (6) trug er durch Ausbau der Schwangerschaftsreaktionen zur Erkennung der Blasenmole bei. R. M e y e r (7) ergänzte dieses Bild : er berichtete über die vermehrte Wirkstoffbildung bei Chorionepitheliom.

Anatomie

Die unzähligen a n a t o m i s c h e n Beobachtungen vieler Forscher lassen sich zu einer klaren Definition zusammenstellen : eine Placenta, die in einen traubenförmigen, aus einzelnen wasserklaren, opalschillernden Beeren bestehenden Klumpen umgewandelt ist; die Blasen können an dünnen Stielen doldig oder hintereinander aufgereiht sein und erscheinen am frischen Präparat zwischen rotbräunlichen Deciduaesten und dunkelroten Massen geronnenen Blutes eingebettet. Das ganze Gebilde macht den Eindruck eines großporigen Schwammes, der das Cavum uteri tamponiert. Die normale Zotte, die eine zarte, wurzelähnliche Form besitzt, wird zu einem plumpen, dicken Gebilde, das an verschiedenen Stellen rosenkranzartig angeordnete, blasige Auftreibungen von Hirsekorn- bis Kirschgröße aufweist.

Die Beeren können aber auch für das freie Auge unsichtbar sein, wenn es sich um eine geringgradige Quellung (Frühstadium) handelt. Sind in einem solchen Falle alle Zotten verändert, dann erscheint der Uterus bei der Untersuchung etwas über die Norm vergrößert : Durch die Raumbildung ist dann das Volumen einer einzelnen Zotte so gut wie garnicht, das Gesamtvolumen aber stärker vergrößert. Deshalb sollte es eine dringende Forderung sein, jedes Abortmaterial, das anfällt, mikroskopisch zu untersuchen. Auch andere Gründe sprechen für diese Maßnahme : Bei einer Patientin, die mit den Erscheinungen eines Abortus incompletus von zu Hause kommt, kann der behandelnde Arzt nichts mehr über den abgegangenen Teil der Placenta aussagen; ferner ist oft nicht mehr festzustellen, ob die Schwangere schon einmal eine Blasenmolenträgerin war, bei der es jetzt durch Aktivierung alter abgekapselter Herde zu einem Abort gekommen ist.

Die Größe der Molenbildung ist sehr mannigfaltig. Ein zur "Teufelsbrut" entartetes Ei kann unter Umständen einen Raum von mehreren Litern aus-

füllen; dementsprechend wird sich das Cavum uteri ausweiten, so daß die Gebärmutter größer erscheint, als sie der Tragzeit entspricht.

Meist findet man die Traubenmole zum größten Teil gelöst, nur stellenweise an der Uteruswandung haftend. Bei längerem Verhalten und schubweiser Lösung kommt es zu Blutungen. In der Gebärmutterhöhle sieht man dann ein wirres Gemenge von traubigen Blasen, Blutgerinnseln und Fibrin. Solche Fälle wurden von G a i f a m i (8) und K r ö m e r (9) Hämatomblasenmolen genannt. K e h r e r (10) und B o i t (11) unterscheiden zwischen vollständiger, wenn alle Chorinzotten entarten, und partieller Blasenmole, wenn in der Placenta nur stellenweise Beeren auftreten. Bei K e h r e r (12) und E s s e n - M ö l l e r (13) lesen wird, daß man Placenten mit einer einzigen kirschgroßen Zottenblase fand. Seit langem sind bei Abortplacenten alle Übergänge von hydrophisch gequollenen Zotten bis zu einzelnen, verstreut liegenden, aber voll ausgebildeten Blasen bekannt. (G i e r s e (14), R. M e y e r (15). Die Einteilung der Molen in bestimmte Gruppen ist insofern noch ergänzungsbedürftig, als M i c h a e l (16) und v. F r a n q u e (17) bei normal gebauter Placenta Beeren im Chorion laeve entdeckten. Bei partieller Blasenmole kann der Foet noch ausgetragen werden, weil noch ein Teil funktionsfähigen Gewebes zum Leben der Frucht erhalten geblieben ist. (S t o r c h (18), L a h m (19), K e h r e r (20)

Geht die Entwicklung zu einer vollständigen Mole weiter, so wird die Versorgung der Frucht immer mehr unterbrochen, bis schließlich der Foet abstirbt. Diese abgestorbenen Früchte werden, wenn sie sich nicht schon aufgelöst haben, als oedematös und aufgetriebene Gebilde geschildert. Trotz dieser Vorgänge kann die Entwicklung der entarteten Zotten ihren Fortlauf nehmen, da die Chorionepithelzellen, die in den Lymphspalten und Uterusgefäßen - wie in einer Gewebekultur - vegetieren, im mütterlichen Blut hängen und etwa wie das Endothel der Gefäßbahn versorgt werden. Dieser ideale Stoffwechsel dürfte der Grund der schnellen Zellproliferation sein. Für die Zelle könnte dies übrigens ein Anreiz sein, über das Maß ihrer Gesetzmäßigkeit hinauszuschießen, sobald ihre Umgebung, für die sie zu sorgen hatte, schwächer wird und zugrunde geht.

Ferner sind die Möglichkeiten der Windeibildung bei Zwillingschwangerschaften - auch wir haben diesen Fall bei einer 22-Jährigen aufzuweisen - und Drillingsschwangerschaften (F a l g a r s k i (21) und M a t t e s (22)) mit der Entartung nur eines Eies zu berücksichtigen; B e r n u t z (23) und G u p i l l (24) fanden bei Zwillingschwangerschaft sogar im

Eileiter eine Traubenmole und im Uterus ein gesundes Ei. Danach kann also das extrauterin implantierte Ei genauso wie das intrauterin angelegte zur Blasenmole degenerieren und zum Ausgangspunkt eines malignen Chorionepithelioms werden. In temporaler Hinsicht unterscheiden wir noch zwischen einer einmaligen und einer wiederkehrenden Blasenmole; außerdem trennen wir zwischen einer sofort nach ihrer Lösung ausgestoßenen und einer retinierten, d.h. einer nach Absterben der Frucht in utero verhaltenen Traubenmole.

Die Übergänge von der beginnenden und typischen Form zum benignen und malignen Chorionepitheliom sind fließender als bei allen anderen Tumorarten und können unserer Diagnosestellung immense Schwierigkeiten bereiten. Weiter unten zeigen wir an ein und derselben Patientin die seltene Folge einer retinierten, wiederkehrenden Blasenmole mit anschließend maligner Entartung.

Zwischen den oben erwähnten Molenarten und dem malignen Chorionepitheliom - placentares Corpuscarcinom, eine rein chorionepitheliale Wucherung carcinomatösen Charakters (ohne Stromdegeneration = "bindegewebige Beziehungslosigkeit") bis zu hühnereigroßen, rotblauen und brüchigen Tumoren - steht als Bindeglied die destruierende Blasenmole: Pathologisch-anatomisch zwar gutartig, klinisch aber bösartig, berechtigt sie zu einem besonderen Krankheitsbild (H i t s c h m a n n (25); bei der "gewöhnlichen Teufelsbrut" macht die Zottenwucherung an der Decidua-Myometrium-Grenze halt, während sie bei der destruierenden Form bis in die Venen des Parametriums und darüber hinaus vordringt (K a u f m a n n (26), A m a n n (27).

Histologie

War man anfangs von den makroskopischen Entdeckungen schon hochbefriedigt, wirkte sich die H i s t o l o g i e mit ihrem "mikroskopischen Auge" besonders auf die Genese und die biologischen Funktionen aufklärend aus. M a r c h a n d (28) lieferte uns die erste Beschreibung von dem histologischen Bild einer Blasenzone:

1. Wucherung des Zottenepithels.
2. Hydropisches Quellen des Zottenstromas bis zur Verflüssigung.
3. Mangelhafte, oft unterbrochene, stellenweise fehlende Gefäßanlage in den Zotten.

Diese drei Feststellungen bildeten die Grundlage für die nun folgenden Untersuchungen anderer Forscher.

Ad 1: Unmittelbar nach Einnistung des Eies kommt es zur Differenzierung des aus Einzelzellen bestehenden Trophoblasten (C l a r a (29)): Ein Teil bleibt als Einzelzellenschicht (= Cytotrophoblast = "Langhans"-Schicht) bestehen, die die Aufgabe hat, für die Zellvermehrung zu sorgen, aktiv in die Decidua vorzudringen und, wie S c h ä f e r (30) behauptet, die choriogenen, gonadotropen Hormone auszuschcheiden.

Der andere Trophoblastenteil, der dem mütterlichen Gewebe näher liegt, wandelt sich in eine dünne, vielkernige Plasmaschicht (= Syncytium) um; sie hat die Aufgabe, für die Nahrungsaufnahme zu sorgen und nach S c h ä f e r (31) Follikel- und Corpus- luteum-Hormone auszuschcheiden.

Die "Langhans"-Schicht ist nur in den ersten Monaten der Gravidität vorhanden und beginnt etwa ab dem 4. Monat sich allmählich (in den Cytotrophoblast hinein) aufzulösen. Bei der Blasenmole dagegen soll die Trennung in diese beiden Epithelformen erhalten bleiben; die Behauptung dürfte richtig sein, da ja der Cytotrophoblast für die Ausscheidung gonadotroper Hormone verantwortlich ist, und diese auch während der gesamten Zeit der Molenschwangerschaft abgegeben werden.

Entsprechend der erhöhten Wirkstoffabsonderung befindet sich das Chorion-epithel einer Mole in deutlicher Proliferation (K a u f m a n n (32), H i n s e l m a n n (33). Das Auftreten atypischer Zellkerne ist in Hinsicht auf Gewebsentartung suspekt. G o t t s c h a l k (34) spricht von Fällen ohne nachweisbare Epithelwucherung, die von D ö r f f e l (35) und M a r c h a n d (36) als sekundäre Blasenmolen bezeichnet werden und besonders bei retinierten und partiellen Formen auftreten sollen. Dieser Behauptung können wir uns aus folgenden Gründen nicht anschließen: Die Stromdegeneration ist das Primäre; in diesem Frühstadium ist noch keine Epithelwucherung vorhanden, die erst später als Folge des Dehnungsreizes (siehe Genese !) auftritt. Es ist auch noch keine Epithelwucherung ohne Stromadegeneration gefunden worden. Eine Aufstellung unserer histopathologischen Befunde (siehe Abb. 1 !) zeigt:

FALL	NAME DER PAT.	STADIUM DER MOLE	STROMA	EPITHEL	WANDER-ZELLEN
1a	Sch., H.	./. (Abort.completus)	./.	./.	./.
1b	" "	fast destr.	++	++	++
2	W., E.	fast destr.	++	++	++
3	H., I.	typisch	++	++	Ø
4	E., M.	"	++	++	Ø
5	W., M.	typisch (Gemini!)	++	++	Ø
6	Sch., E.	typisch	++	++	Ø
7	L., E.	"	++	++	+
8	D., E.	"	++	+	+
9	Sch., R.	"	++	++	Ø
10	R., E.	"	++	++	Ø
11	D., A.	"	++	++	Ø
12	K., M.	"	+	+	+
13	L., R.	beginnend	++	+	Ø
14	H., M.	"	++	+	Ø
15	H., E.	"	++	+	Ø
16	A., E.	"	++	Ø	Ø
17	Sch., M.	"	+	Ø	Ø
18	R., I.	"	++	+	Ø
19	R., M.	"	++	+	Ø
20	H., M.	"	++	+	Ø

Abb. 1: Histo-pathol. Bild in den einzelnen Molenstadien.

Die Blasenmolen haben im Frühstadium (beginnend) außer der Stromdegeneration eine geringe (+) Epithelproliferation (oder fehlend !) und keine Wanderzellen im Myometrium; die ausgeprägteren, typischen Molenfälle des späteren Stadiums besitzen eine stärkere Epithelwucherung (++) und von Fall zu Fall Wanderzellen in der Uteruswand; bei den destruierenden Traubenmolen stoßen wir sowohl auf starke Epithelproliferation, als auch auf eine große Zahl von syncytialen Wanderzellen. Wir glauben deshalb, daß die Epithelwucherung dann fehlt, wenn das Stadium noch zu früh ist, nicht alle Zotten untersucht worden sind oder das proliferierende Gewebe teilweise oder vollständig bereits abgegangen ist (Abortus completus vel incompletus) und deshalb der Beobachtung nicht mehr zugänglich ist. Kurz gesagt, die Frage der Epithelwucherung ist wohl hauptsächlich eine Frage des Zeitpunktes der Beobachtung.

Die Wucherung ist an den Haftzotten und an den Zottenenden stärker, an den Zottenstielen schwächer oder gar fehlend.

Die proliferierten "Langhans"-Zellen erscheinen hell, deutlich begrenzt und besitzen einen chromatinreichen Kern. Das vermehrte Syncytium neigt zu Verdickungen mit rautenförmigen Auswüchsen und mit Bürstenbesatz; Mitosen sind selten. K a u f m a n n (37) behauptet, unregelmäßige Anhäufungen von Syncytiummassen seien Anzeichen hydropischer Degeneration und Verfettung. K l e i n e (38) macht darauf aufmerksam, daß Decidua- und Chorionzellen einer fibrinoiden Entartung unterliegen.

Neben diesen beiden Epithelarten wird noch eine 3. Differenzierungsform beschrieben: die syncytialen Wanderzellen, die auch unter normalen Bedingungen, wenn auch in geringem Maße, durch die Mucosa in das Myometrium gelangen (K ö l l i k e r (39), M a r c h a n d (40)).

R. M e y e r (41) glaubt nicht an das selbständige Einwandern, sondern hält es für ein kontinuierliches Wachsen in die Gewebsspalten hinein. Die Invasion läßt während der letzten drei Monate rapide nach. Diese Zellen sollen sich vom Chorionepithel abzweigen. Ihre starke Anhäufung dürfte ein Zeichen für erhöhte Wachsamkeit sein, da wir eine große Menge nur bei destruierender Blasenmole (Siehe Abb. 1) und Chorionepitheliom fanden. Sie bekunden eine auffallende Affinität zu den mütterlichen Gefäßen jeder Größe. A s c h o f f (42) und N ü r n b e r g e r (43) meinen, eine gut ausgebildete Decidua könne dem Eindringen am ehesten Widerstand leisten.

Ad 2: Bezüglich des Stromas finden wir in den kleinen Zotten noch den normalen Bau: Verästelte, spindelförmige und sternförmige Bindegewebs-

zellen mit länglichen oder runden Kernen; in den Maschen erscheint reichlich fibrilläre oder gequollene Grundsubstanz. In den Zottenblasen dagegen treffen wir die faserige Beschaffenheit (aber mit wenigen Bindegewebszellen) nur in der äußeren Schicht an, die fließend in die Auflösungserscheinungen (homogene Grundsubstanz) des Inneren der Blase übergeht. Es herrscht also der Eindruck, als ob das Stroma vom Zentrum gegen die Peripherie gepreßt würde.

In den größeren Zotten ist kaum noch Mucin nachzuweisen. Die Vergrößerung der Zotten entsteht in erster Linie durch diese Stromaverflüssigung. H i n s e l m a n n (44) glaubt an eine Neubildung von Tochterblasen.

Die sogenannten C h a l e t z k y - N e u m a n n (45)-Zellen des Stromas hält R. M e y e r (46) für degenerative Formen, während K l e i n e (47) und H i n s e l m a n n (48) sie als leistungsfähige Zellen (histocytäre Elemente) auffassen; ob sie allerdings mit den von H o f b a u e r (49) beschriebenen "Riesenzellen" identisch sind, ist ungewiß; es liegt auch noch im Dunkeln, ob es sich um Epithelformen oder Bindegewebszellen handelt. (T E N B E R G H E (50)).

Ad 3: Mit den Gefäßverhältnissen (für die Genese wichtig !) beschäftigte sich besonders H i n s e l m a n n (51): Die Gefäße oder ihre Anlagen können in den Blasenabschnitten spärlich sein oder fehlen; sie sind meist ohne Zusammenhang. In den Zottenstielen dagegen sind sie in normaler Zahl oder auffallend dicht vorhanden; sie haben keine Verbindung mit den gehemmten Gefäßen der Zottenblasen. Zottenembolien werden allgemein für ungefährlich gehalten und sollen laut S c h m o r l (52) und H i t s c h m a n n (53) in 80 % aller Gewebe gefunden werden.

Chemismus

Verhältnismäßig einfach war es, den C h e m i s m u s der Blasenmole zu eruieren. Früher hatte man die Vorstellung einer einfachen Oedembildung, was nach heutigem Wissen völlig zu negieren ist.

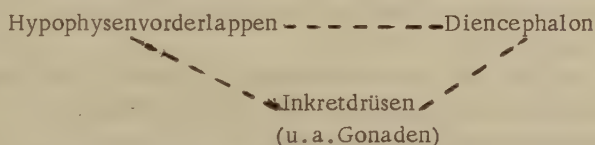
Die Blasenmolenflüssigkeit mit einem spezifischen Gewicht von 1005 - 1012 und mit einer schwach alkalischen bis neutralen Reaktion enthält mehr oder weniger Mucin (= Glycoproteid), besitzt eine Kochsalzarmut (!) und speichert Eiweiß, Fett (G s c h e i d l e n (54)) und Mineralien. F r a d à (55) zeigte, daß der Magnesiumgehalt im Gegensatz zu einer intakten Gravidität

erhöht ist. Das Säure-Basen-Gleichgewicht ist nach der sauren Seite verschoben (Z a g w a s d i n (56)). K l e i n e (57) fand in der Molenflüssigkeit eine Milchsäurevermehrung, die infolge des Sauerstoffmangels im intervillösen Raum aus dem mütterlichen Blutzucker entstehen soll; die Säure wird von den Zotten resorbiert und durch den gestörten Kreislauf in der Abfuhr behindert und deshalb gespeichert. Zucker fand man nur in Spuren. Der Glykogenreichtum spricht für die Zuckerresorption aus dem Blut. R u s t (58) sieht in dem Glykogengehalt des Epithels eine hohe Chorionfunktion.

Biologische Verhältnisse

Bevor wir uns den biologischen Verhältnissen der Blasenmole zuwenden, ist es besonders aus differentialdiagnostischen Gründen wichtig, auf die Hormontätigkeit bei einer intakten Gravidität einzugehen.

Der Funktionskreis im Inkretsystem :



dürfte als Grundlage zur weiteren Bearbeitung hormoneller Verhältnisse allgemein anerkannt sein.

Die Hypophyse als zentrales, übergeordnetes Inkretorgan steuert hormonell die untergeordneten Hormondrüsen, auch die Gonaden, die ihrerseits auf hormonellem Wege das Diencephalon beeinflussen; dies wiederum läßt die Hypophyse durch vegetative Reize arbeiten. Eine Unterbrechung an irgendeiner Stelle dieses Kreislaufes ruft Störungen oder gar Ausfall von Inkretdrüsen hervor, was sich durch die verschiedensten Krankheitsbilder manifestiert. Ein solches Bild wird bei einer eingetretenen Schwangerschaft ebenfalls verändert : Die Placenta platzt sozusagen als 4. Bindeglied in den oben beschriebenen Funktionskreis hinein; dadurch wird das gesamte Hormonsystem in seinem Gleichklang gestört und es kommt zu den bekannten Gestoseerscheinungen.

Beobachtungen am abgestorbenen Ei bei verhaltener Placenta sprechen dafür, daß nicht das Ei, sondern das Chorion für die Hormonausschüttung ver-

antwortlich ist (P h i l i p p (59)). Welche Hormone, die man im Serum oder im Harn der Graviden oder direkt im Epithel (durch Verfütterung) nachweisen kann, scheidet der foetale Anteil der menschlichen Placenta nun aus ?

- 1) Follikel- und Corpus-luteum-Hormone (die Ausschüttung ist zunächst gering, da diese Funktion noch vom Ovar gewährleistet wird).
- 2) Gonadotrope Hormone, die uns hier besonders interessieren.

Die hypophysogenen gonadotropen Hormone lassen sich in eine follikelreifende (= Follikelstimulierungshormon = FSH/im Harn : Prolan A) und eine luteinisierende (Luteinisierungshormon = LH/im Harn : Prolan B) Komponente zerlegen. Die chorialen gonadotropen Hormone dagegen waren bisher nicht in diese Faktoren zu trennen. Versuche mit der A s c h h e i m - Z o n d e k (60) - Reaktion deuten daraufhin, daß die Chorionhormone entweder nur oder im überwiegenden Maße aus Prolan B bestehen. Ferner ist es ungeklärt, ob die Placenta die Hormone überhaupt selbst bilden kann; wir können uns sehr gut vorstellen, daß es sich um keine Eigenbildung, sondern nur um eine Ausscheidung von Hormonen handelt, die vielleicht aus anderen Wirkstoffen (Nebenniere ? Ähnliches "chemisches Gerüst"!) umgewandelt worden sind.

Wie dem auch sei, die vermehrte Prolan-B-Ausscheidung während der Frühschwangerschaft ist der entscheidende Faktor bei allen biologischen Nachweisen, angefangen bei der klassischen A s c h h e i m - Z o n d e k - Reaktion bis zu den abgestuften Froschtesten; Ausnahmen sind die alten Fermentuntersuchungen von L i e p m a n n (61), A b d e r h a l d e n (62), die neueren Nachweise von W e r r l e und S e m m (63), der R i c h a r d s o n (64)-Test auf freies Oestron und der Pregnandiol-Test nach G u t e r m a n n (65), die aber alle wegen zu hoher Fehlerquote oder des zu großen Aufwands an Zeit und Material ungebräuchlich sind.

Die höchste Prolan-B-Ausscheidung liegt nach B r o w n e und V e n n i n g (66) zwischen dem 50. und 70. Tag der Gestatio, nach R a b a u - S z e j n b e r g (67) zwischen 61. und 110. Ab. dieser Zeit (etwa im 4. Monat) läßt die Wirkstoffabgabe rapide nach : Prolan B zur Ovarstimulierung zwecks Abgabe von Corpus-luteum-Hormon ist nun nicht mehr vonnöten, da das Chorionepithel mit erhöhter Ausschüttung von Gelbkörperhormon beginnt (bis zur Geburt).

Um wieder zur Frühgravidität zurückzukehren, ist die Frage wichtig, wann zum ersten Male vermehrte Hormonausscheidung nachzuweisen ist. Wie wir durch jahrelange Beobachtungen festgestellt haben, geschieht dies mit

Hilfe der Konzentratherstellung (L e w i n (68)) frühestens 10 - 14 Tage nach der Konzeption, also etwa 4 Wochen nach der letzten Periode; normalerweise reicht diese Frühdiagnose vollkommen aus, da die Frau erst bei ausgefallener Monatsblutung eine Schwangerschaft in Erwägung zieht. Warum ist die Reaktion gerade nach zwei Wochen positiv ? Nun, in dieser Zeit liegt die Nidation des Eies; die Langhans'sche Epithelschicht (als Hormonausscheider) hat sich mit gleichzeitiger Zottenbildung herausdifferenziert, so, daß - genaue Untersuchungen von E b e r s o n (69), S t e w a r d (70) - Prolan B erscheinen kann.

Im Gegensatz zur intakten Gravidität fanden R ö s s l e r (71), C l a u b e r g (72) u. a. bei der Molenerkrankung die gonadotropen Wirkstoffe ungefähr um das 10fache vermehrt (Siehe Abbildung 2 !).

Bei ungestörter Gestatio

im Ham : 3000 - 30.000 Mäuse-Einheiten (ME) pro Liter (L)

Bei Blasenmole

- 1) im Ham : 30.000 - 300.000 ME/L
(A s c h h e i m (73), E h r h a r d t (74), W a g n e r (75))
 - 2) im Liquor cerebrospinalis : bis 2.000 ME/L
(E h r h a r d t (76), H e i m (77))
 - 3) in der Molenflüssigkeit : 5.000 - 500.000 ME/L
(F e l s (78), C h r i s t e a u n d P u r g e (79))
 - 4) in Luteinzysten : 10.000 - 200.000 ME/L
(S i e g m u n d (80))
 - 5) im Colostrum : positive Reaktion (H e i m (81))
-

Abb. 2 : Quantitative Hormonanaysen.

Andererseits liegen Analysen vor, die zeigen, daß auch bei der Blasenmole die Hormonmenge weit unter dem Durchschnitt liegen kann, nämlich nach W l a d i k a (82) 20.000 ME/L, nach R u c i c s k a (83) 30.000 - 50.000 ME/L. S c h u l t z e - R h o n d o r f (84) und P h i l i p p (85) berichten sogar von negativen Befunden. Das weite Aus-

einandergehen dieser Beobachtungen, die uns die Differentialdiagnose "gestörte oder intakte Gravidität" so erschwert, stellt aber kein Kuriosum dar, wenn man bedenkt, daß die Menge der ausgeschiedenen Hormone von der Zahl der gewucherten, nicht abgekapselten (!) Epithelzellen der Langhans'schen Schicht abhängt (C l a u b e r g (86)).

Bei normaler Schwangerschaft geht diese Schicht vom 4. Monat ab in dem Syncytium auf, und die Hormonbildung sistiert.

Ein äußerst wichtiger Hinweis, der noch einmal das Problem der negativen biologischen Reaktion trotz sonst klar diagnostizierter Blasenmole aufgreift, ist folgender: In der Wand der intervillösen Räume, also auch auf Zotten, kommt es von der Mitte der Schwangerschaft an zur Ablagerung von Fibrin und Fibrinoid; es stammt hauptsächlich aus dem Trophoblasten, zum Teil aus der Decidua. Ist bei einer Traubenmole mit noch lebendem Gewebe die Harnreaktion negativ, dann hat sich ein Fibrinoidstreifen über das Chorionepithel gelegt und verhindert die Hormonausscheidung (R. M e y e r (87)). Bei klinisch klarem Befund, aber negativer biologischer Reaktion werden dann oft die Testtiere verantwortlich gemacht !! Implantiert man in solch einem Falle das Molengewebe infantilen Mäusen, wird die Aschheim-Zondek-Reaktion (Hypophysenvorderlappenreaktion 1-3) positiv (P h i l i p p (88)). Durch die Wirkung der gonadotropen Hormone verhardt der weibliche Organismus auch nach Auflösung oder Ausstoßung der Frucht unter Zurücklassung proliferierter Zotten im Zustand einer Art Scheinschwangerschaft, eine Situation, die der echten Gravidität noch eher entspricht als die Pseudogestatio bei Corpus-luteum-persistens. Die Organe bleiben aufgelockert und im Sinne S e l l h e i m's aktiv weitergestellt. Der hormonelle Einfluß wirkt sich physisch und psychisch auf die Patientin aus:

Die Pigmentierungen bleiben bestehen oder werden verstärkt (Metastasengefahr!), die Brustdrüsen entwickeln sich weiter und neigen zur vermehrten Kolostrumbildung, die Hypophyse ähnelt der Schwangerschaftshypophyse (B e r b l i n g e r (89)), die Organe des Genitalkanals und das Paragewebe sind aufgelockert, die Ovarien vergrößert und stärker durchsaftet und bei ungefähr 50% der Fälle treten im Ovar Corpus-luteum-Cysten auf. Die Cysten sind meist beiderseitig vorhanden, haben Walnuß- bis Kindskopfgröße, sind meist nierenförmig gestaltet und werden als Theca- und Granulosaluteincysten beschrieben.

Ein Beweis mehr für die Zystenbildung ist die Entdeckung W a g n e r's (90),

der bei einer Patientin mit Hypophysenvorderlappentumor Luteincysten fand.

Abschließend sei noch erwähnt, daß nach Spontanausstoßung oder operativer Ausräumung der gesamten Mole der Organismus meistens etwa eine Woche benötigt, um alle Hormone auszuschcheiden, also die Harnreaktion negativ werden zu lassen. Natürlich sinkt der Hormonspiegel nicht auf den Nullpunkt, sondern auf den physiologischen Wert, der vor der Schwangerschaft bestanden hat. Allerdings sind die Wirkstoffabgaben so gering, daß sie nur mit feineren Methoden nachgewiesen werden können.

Die biologische Überwachung des Harns nach der Ausräumung ergab nur in 5 von 20 Fällen (Siehe Abbildung 3 !) eine vermehrte Prolan-B-Ausscheidung. (Vermehrung nicht unbedingt im Sinne einer Mole, sondern einer Gestatio im Gegensatz zur Nichtgravid.) Die Ausscheidungsdauer war von dem Stadium der Blasenmole abhängig; das dürfte seinen Grund darin haben, daß bei einer Mole fortgeschrittenen Stadiums die Wahrscheinlichkeit der Zurücklassung von degenerierten Zottenresten größer ist als bei einer beginnenden Teufelsbrut und die Hormonausscheidung eine längere Zeit beansprucht, da der Prolanspiegel auch entsprechend höher eingestellt ist.

Stadium der Mole	Positive Harnreaktion nach der Ausräumung
beginnend	6 Tage
"	8 Tage
typisch	10 Tage
typisch bis destruierend	14 Tage
" " "	24 Tage

Abb. 3 : Dauer der Hormonausscheidung post operationem nach verschiedenen Molenstadien.

In den übrigen 15 Fällen waren die Ergebnisse aus den Froschtesten sogar nach Konzentratherstellung negativ; das lag unserer Meinung nach daran, daß eine optimale Ausräumung gelungen war, die Mole sich im Anfangsstadium befand oder bei der Teufelsbrut im typischen Stadium der Hormonspiegel wegen des teilweisen Abgangs von Placentateilen (abortus incompletus) bereits vor dem operativen Eingriff gesunken war.

Genese

Die Genese ist das am meisten im dunkeln liegende Kapitel der Molenerkrankung, denn von den zahlreichen aufgestellten Theorien kann bislang keine völlig befriedigen.

In Bezug auf die formale Genese, die des Geschehens beim Entstehen der Blasenmole, hält Hinselmann (91) die verschiedenen Formen des Windeies von verschiedenen auslösenden Ursachen abhängig. Diese Ansicht akzeptieren wir in Hinsicht auf die vollständige und die partielle Traubenmole, lehnen sie aber bei den anderen Formen aus oben erwähnten histologischen Gründen ab.

Die blasigen Auftreibungen des Zottenstromas entstehen nicht, wie Virchow (92) glaubte, durch Schleimgewebswucherung und sind auch nicht die Folge eines allgemeinen Placentaroedems (Marchand (93)); man ist heute der Ansicht, daß es sich um regressive Veränderungen des Stromas handelt. Gelegentlich vorkommendes Wuchern des Bindegewebes wird als Folgeerscheinung der Regression angesehen.

Die Epithelwucherung scheint keine Vorbedingung für die Molenbildung zu sein, sondern eine Folge des Dehnungsreizes an den Zotten (Hinselmann (94)) und des gestörten Stoffwechsels (Gottschalk (95)). Wohl aber erscheint die erhaltene Epithelfunktion für das Werden der Blasenmole wesentlich.

Durch Hemmungsmißbildung in dem foetalen Gefäßsystem kommt es zu der charakteristischen Gliederung der Zotten in Blase und Stiel. Die dadurch auftretenden Störungen führen je nach ihrer Ausbreitung zur Unterentwicklung oder zum Untergang der Frucht. Die Zirkulationseinschränkung bedingt Stockungen in der Abfuhr von Nährstoffen, die vom arbeitenden Epithel in die Zotten aufgenommen werden; so kommt es zur Nährstoffspeicherung, die zum Hydrops im Stroma führt und zur Epithelwucherung reizt.

Über die Kausale Genese, die auslösenden Ursachen dieser Erkrankung, gehen die Meinungen sehr weit auseinander. Im wesentlichen haben sich zwei Theorien herausgeschält:

1. Theorie der endogenen Eianomalie.

Sie rechnet damit, daß die Anomalie schon vor der Ovulation im Ei (Follikel) angelegt sei. Moench (96) macht sogar mißgebildete Sper-

matozoen für die Fehlentwicklung verantwortlich. Meines Erachtens wäre es notwendig, zu untersuchen, inwieweit die Anomalie der Follikel oder der Spermatozoen auf Strahlenschäden zurückzuführen ist, und ob in bestimmten atomverseuchten Gebieten (z. B. Japan) die Anzahl der Blasenmolenfälle zuzunehmen im Begriff ist. Schon in den neunziger Jahren des vergangenen Jahrhunderts erkannte A l b e r s - S c h ö n b e r g (97), daß das Keimdrüsengewebe eine besonders hohe Strahlenempfindlichkeit besitzt; eine verhältnismäßig geringe, für das übrige Gewebe unschädliche und ungefährliche Strahlendosis kann z. B. den Follikelapparat außer Funktion setzen.

Als Belege für die Annahme einer endogenen Störung werden angeführt :
Zwillingschwangerschaften, bei denen sich ein Ei normal entwickelt, während das andere entartet (E s s e n - M ö l l e r (98)). Weiterhin das häufige Absterben der Frucht (L a n g h a n s (99)), der Nachweis von Mißbildungen in der Frucht selbst (R. M e y e r (100)). Ferner Fälle, bei denen weder vor noch nach der Entartung des Eies Erkrankungen festgestellt werden konnten (F r a n k l (101)). Außerdem die Beobachtung, daß vor und nach der Molenerkrankung gesunde Eier ausgetragen wurden. Erst der Nachweis H i n s e l m a n n's (102) über die Hemmungsmißbildung der Zottengefäße gab der Theorie der endogenen Eianomalie eine festere Grundlage.

2. Theorie der exogenen Störungen.

K a l t e n b a c h (103) macht Follikelkrankheiten für die Zirkulationsstörungen in den Zotten verantwortlich. M a r c h a n d (104) glaubt, daß sekundäre Störungen, also die chorialen Mißstände des implantierten Eies, durch allgemeine oder lokale Erkrankungen der Mutter hervorgerufen werden.

Belege :

Das wiederholte Vorkommen bei derselben Frau (von E s s e n - M ö l l e r (105) bis zu 18mal bei einer Frau beobachtet); bei Frauen mit verschiedenen Gatten; das häufigere Vorkommen bei älteren Frauen; bei Allgemeinerkrankungen und besonders bei Genitalstörungen. Man weiß heute auch, daß gerade in der Frühschwangerschaft Infektionen, schwere Schocks, Stoffwechselstörungen und auch Strahleneinflüsse zu Mißbildungen führen können. B l e i e r (106) will die Molenbildung sogar durch die Infektionskrankheit der Toxoplasmose ausgelöst wissen. Bei einer 4mal rezidivierenden Traubennote fand er bei der letzten Erkrankung die "Sabin-Feldmann-Reaktion" negativ.

Was war bei unseren 20 Fällen anhand des statistischen Materials in Erfahrung zu bringen ? Die Antwort auf diese Frage ist entschieden von großem Interesse. Durch Sichtung der Krankenblätter und der Karteien der Schwangeren- und Geschwulstberatungsstelle (alle Blasenmolenfälle unterstehen bei uns dieser Einrichtung !) und durch Befragen der Hausärzte und der Patientin selbst habe ich nach der Menarche, nach Cyclusstörungen und nach Genital- oder Allgemeinerkrankungen vor und nach der Blasenmole geforscht. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle festgelegt.

Ferner versuchte ich, aus der Betrachtung der Familienanamnese meinen Verdacht zu festigen, daß ein Zusammenhang zwischen Tumorneigung innerhalb der Verwandtschaft und der Molenbildung bestehe. Wie die Zusammenstellung in Abbildung 4 zeigt, fand ich in nur 3 Fällen eine verspätete Menarche, bei 5 Patientinnen vor der Traubenmolenerkrankung Periodenstörungen, bei 6 Frauen eine verdächtige Familienanamnese und schließlich in 7 Fällen suspekte Erkrankungen vor und in 11 Fällen Beschwerden nach der Windeibildung. Sieht man jeden Fall einzeln, gab es nur bei 3 Patientinnen keinerlei Anhaltspunkte für unsere genetischen Vermutungen.

Aus diesen Zahlen läßt sich noch kein Gesetz ableiten ! Freilich werden einige Frauen Angaben verschwiegen haben, die in ihrer intimen Sphäre (Aborte, spezifische Entzündungen) liegen oder die Familienanamnese (Tumoren) betreffen. Aber ich bin auch der festen Ansicht, daß Frauen mit anderen Erkrankungen als die der Blasenmole ebensoviele Erscheinungen in ihrer Anamnese aufweisen können.

Ich könnte mir gut vorstellen, daß gewisse Molenarten nur exogene Störungen (bei der partiellen ? !) als Ursache haben, andere wieder nur auf endogene Anomalien zurückzuführen sind. Vielleicht beruhen auch alle (oder nur einige Molenarten) auf endogenen plus exogenen Störungen (der exogene Faktor sozusagen als "Zündstoff" für den endogenen Faktor als "Brennmaterial").

Fall	Menar- che	Menses	Familien- Anamnese	Erkrankungen: vor der Mole	nach der Mole
1	13. Jahr	25/4	Vater † an Hirntumor	Ø	? (Patient verzo- gen)
2	14.	28/4	Ø	Ø	Ø
3	13.	28/3-4	Ø	Ø	Abortus incompl.
4	14.	28/3	Ø	Ø	Kind mit 1 1/2 Jahr. an einer malign. Cyste im Bauch †
5	16.	21/7-8	Großvater † an Kehlkopfkarcin. Mutter † an Genitalkarcin., Tante u. Schwe- ster † an Mam- makarcinom	Abort	Ektopie; öfters Endometritis und Adnexitis
6	15.	28/5-6	Ø	Ø	Ø
7	15.	28/3-4	Vater † an einem Nieren- tumor	Ø	Sectio bei mens X, darauf Absinken ds. Hb. auf 30 % bei Entwickl. e. Lebertumors v. Kindskopfgröße. Exitus (Carcinose ds. gesamten Bauchraums).
8	11.	28/4	Ø	Abort	Ø
9	13.	24-28/5-6	Mutter † an Leberkarcin.	Ø	Amenorrhoeen, Adnexitis links
10	13.	28/3-4	Ø	Ø	Unklare Unter- leibsbeschwerden
11	17.	24/5	Ø	Ø	Ektopie

Fall	Menar- che	Menses	Familien- Anamnese	Erkrankungen vor der Mole	Erkrankungen nach der Mole
12	10.	20-30/4-5	Mutter † an Magenkarzin.	3 Genital- operation.	Ø
13	16.	30-33/6	Mutter † (Tbc)	Ø	Ø
14	14.	35-42/5 Dysmenorrh.	Ø	Ikterus, Abort	Zyklus=35-42/5
15	14.	24-30/ 8-10	Ø	Ø	Zyklus=24-30/ 8-10
16	13.	28/3-4	Ø	Ø	Kolpitis, Portio- erosion
17	14.	28-30/4	Ø	Ø	Ø
18	10.	28/3-4	Ø	Abort febr.	Ø
19	13.	28/4-5	Ø	Abort, inc. Adnexitis, Ektopie, Ikterus	Ø
20	13.	26/4	Ø	Pneumonie, Fibrosarkom an der Tho- raxwand	Mammatumor Adnextumor

Abb. 4 : Eigen- und Familienanamnese ehemaliger Blasenmolenträgerinnen.

Die Familienanamnese beschränkt sich nur auf Tumorerkrankungen, die Eigenanamnese im wesentlichen nur auf entzündliche Allgemeinerkrankungen u. Entartungen (neben dem Zyklusbild und Genitalstörungen jeder Art).

Die Klinik der Blasenmole :

Die praktischen Erfahrungen und Beobachtungen über Jahrzehnte am Krankenbett vermitteln uns ein genau beschriebenes Krankheitsbild. Doch jedes Erkrankungsbild wandelt sich mit der Zeit durch innere und äußere Einflüsse (auch durch die Therapie).

Es können sich Symptome und Verlauf, Diagnose und Prognose und besonders die Behandlung durch neue therapeutische Möglichkeiten ändern.

Wenn zum Beispiel H i t s c h m a n n (107) und andere behaupten, die Blasenmole trete bei älteren Frauen häufiger auf, so kann ich nach Sichtung unserer Fälle (Siehe Abbildung 5 !) dem nicht zustimmen : Allein 11 Patientinnen, das ist über die Hälfte unserer Fälle, waren noch keine 25 Jahre alt; nur 2 Frauen hatten das 40. Lebensjahr überschritten.

Fall	Alter der Patientin	Geburtenzahl	
		vor der Mole	nach der Mole
1a (x)	29 Jahre	0	0
1b	32 "	0	? (xx)
2	22 "	2	0
3	24 "	1	1
4	21 "	0	2
5	22 "	0	0
6	29 "	3	0
7	21 "	0	1
8	39 "	0	1
9	21 "	0	0
10	16 "	0	0
11	36 "	1	0
12	42 "	6	0
13	38 "	1	0
14	22 "	1	0
15	24 "	1	0
16	41 "	1	0
17	30 "	4	0
18	21 "	0	0
19	32 "	2	0
20	21 "	0	0

Abb. 5 : Alter und Geburtenzahl der Blasenmolen-Trägerinnen

(x) Rezidivierende Mole

(xx) Patientin war nicht mehr zu befragen, (Wechsel des Wohnortes)

Der Durchschnitt ergab das 27. bis 28. Jahr. Unsere jüngste Molenträgerin zählte 16 Lenz (den jüngsten Fall beschreibt H r i t s u (108) : 14 Jahre), die älteste 42 Jahre (C a l a t o z z o l o (109) : 56 Jahre). Gerade wegen der vielen jungen Frauen mit Blasenmole, bei denen im Durchschnitt die Geburtenzahl nicht so hoch ist, können wir auch die Behauptung B a u m g a r t ' s (110) nicht bestätigen, daß die Teufelsbrut bei Multiparae häufiger sei als bei Nulliparae ; in 9 Fällen hatte die Erkrankte noch kein Kind geboren und 6 Frauen hatten nur einmal entbunden. Eine 42jährige mit 6 Geburten und eine 30jährige mit 4 Sprößlingen bildeten die Ausnahmen .

Die ersten S y m p t o m e in der Frühschwangerschaft sind sehr gering und unterscheiden sich wohl kaum von denen einer intakten Gravidität. Die anfangs geringen toxischen Erscheinungen bei der hormonellen Umstellung können außerdem von Allgemeinerkrankungen verwischt oder gänzlich übertrumpft werden. Ferner sind wir meist nur von den Angaben der Molenträgerinnen abhängig, da wir sie ja erst in einem späteren Stadium zu Gesicht bekommen, wenn nämlich die Erscheinungen bereits pathologische Formen angenommen haben. E s s e n - M ö l l e r (111) behauptet zwar, daß die Schwangerschaftsbeschwerden ausgeprägter sind und früher auftreten als bei einer ungestörten Gestatio. Freilich werden allmählich - wenn eine pathologisch vermehrte Hormonbildung einsetzt - die Schwangerschaftstoxikosen (angefangen bei der Hyperemesis, den Störungen des autonomen Nervensystems, bis zu den schweren Erkrankungen der Haut, der Knochen, des Blutes, der Leber, des cerebrospinalen Systems und letztlich des oedemo-nephrotischen Symptomenkomplexes mit der Eklampsie) verstärkt auftreten. Die durch spättoxische Schädigung hervorgerufene Eklampsie (80-90% bei Primiparae) tritt bei Blasenmole nicht selten schon im 4. oder 5. Monat auf. (S t o e c k e l (112)) ! Die Schwere dieser Erscheinungen wird von der Wachstumsschnelligkeit und der Art der Blasenmole bestimmt. Allerdings kann die Hormonbildung, der entscheidende Faktor, latent bleiben, wenn sich eine Fibrinschicht über die Chorionzotten gelegt hat und so eine Wirkstoffausscheidung verhindert.

Etwa ab der 6. Schwangerschaftswoche wird der Uterus entweder weich oder prall elastisch, je nachdem, wie schnell die Größenzunahme erfolgt; bei auffallend schneller Größenzunahme deutet teigig-weiche Konsistenz auf Traubenmole, pralle Spannung auf Hydramnion hin (N ü r n b e r g e r (113)). Die Gebärmutter kann schon nach wenigen Wochen bis zum Nabel reichen. Im allgemeinen wächst sie in der 1. Schwangerschaftshälfte

viel schneller als bei einem normalen Ei, kann aber im 5. Monat etwa wieder der Dauer der Gravidität entsprechen.

Essen - Möller (114) zitiert als Extreme 2 Fälle, bei denen der Uterus schon am Ende des 2. Monats das Epigastrium erreicht.

Fall	Art des Aborts	Stadium d. Mole	Uterusgröße (mens)		Differz. i. Monaten
			Rechnung	Palpat.	
1a	Completus	?	X	?	(Ab. compl.)
1b	Incipiens	Destruierend	II-III	V	2,5
2	Incipiens	bis typisch Destruierend	VI	VIII	2
3	Incipiens	Typisch	II-III	V	2,5
4	Imminens	"	IV-V	VI	1,5
5	Incipiens	"	V	VI-VII	1,5
6	Incompl.	"	IV	V	1
7	Incipiens	"	IV	V	1
8	Incompl.	"	II	III-IV	1,5
9	Incompl.	"	IV	V-VI	1,5
10	Incipiens	"	III-IV	IV	0,5
11	Imminens	"	II	IV	2
12	Incipiens	Beginnend	V-VI	VI	0,5
13	Incompl.	"	III-IV	IV	0,5
14	Incompl.	"	III	III-IV	9,5
15	Incipiens	"	III-IV	III-IV	0
16	Missed	"	III-IV	I-II	-2 !
17	Missed	"	V	III-IV	-1,5 !
18	Incompl.	"	III	IV	1
19	Incompl.	"	IV	V	1
20	Incipiens	"	III	V-VI	2,5

Abb. 6 : Uterusvergrößerung bei Blasenmole

In der 2. Graviditätshälfte stirbt die Mole ab, so daß der Uterus kleiner wird, und zwar kleiner, als er der Zeit entspricht (A r m s t r o n g (115): 24 Fälle). Wie aus Abbildung 6 zu ersehen ist, war bei unseren Fällen das Größenwachstum des Uterus um 1 1/2 bis 2 Monate der Norm voraus. Bei 2 Blasenmolen, die schon eine Tendenz zur destruierenden Form zeigten, betrug die Differenz sogar bis zu 2 1/2 Monate. Im Durchschnitt liegt die pathologisch gesteigerte Uterusvergrößerung bei typischer Windeibildung um 1 1/2 Monate. Diese Zahl wird überschritten, wenn es sich um eine destruierende Mole handelt; sie wird unterschritten bei Abortus incompletus, weil bereits ein Teil der Placenta abgegangen ist; bei partieller Traubenmole, weil nur ein Teil der Placenta vergrößert ist und schließlich bei der Mole im Anfangsstadium. Freilich müssen bei Beurteilung der Uterusgrößenzunahme das Stadium, die Art und das Erhaltensein einer Blasenmole nicht einzeln, sondern im Zusammenhang gesehen werden: In 2 Fällen war zum Beispiel die Uterusgröße um 1 1/2 bzw. um 2 Monate gegenüber der Norm zurück, obwohl weder Foet noch Placentarteile abgegangen waren; in diesen Fällen handelte es sich aber einmal laut histologischer Untersuchung (keine Epithelproliferation, siehe Abbildung 1 !) um eine beginnende Windeibildung, zum anderen hatte sich die Frucht mit dem Gewebe des Mutterkuchens von der Decidua gelöst und lag bei fortschreitender Eintrocknung als "missed abortion" (retinierte Blasenmole) im Cavum uteri.

Überhaupt läßt das Uteruswachstum in der zweiten Hälfte der Tragzeit im Gegensatz zur intakten Gravidität gerne nach, weil zu dieser Zeit die mola hydatiformis meist schon in Lösung oder in Ausstoßung begriffen ist. Bei noch wachsender Teufelsbrut wird der Uterus weich sein, bei gelöster Mole dagegen, wenn die Gebärmutterhöhle durch Blutungen aufgetrieben ist, prall elastisch sein.

Ein weiteres Symptom für Windeibildung - Ausnahmen sind bei partieller Blasenmole zu verzeichnen - ist das Fehlen von kindlichen Herztönen; ferner sind keine Kindesteile nachzuweisen.

Schließlich sei noch auf die Ovarien hingewiesen, die in 50 % der Fälle durch Luteincystenbildung vergrößert sein sollen (S i e g m u n d (116)). Wir konnten allerdings nur bei 2 Molen, die eine destruierende Tendenz zeigten, eindeutig Zysten palpieren.

Verlauf

Der Verlauf : Das Blutungsbild in Abbildung 7 zeigt, wie etwa ab dem 2. Monat der Tragzeit leichte Blutungen ex utero auftreten. Diese

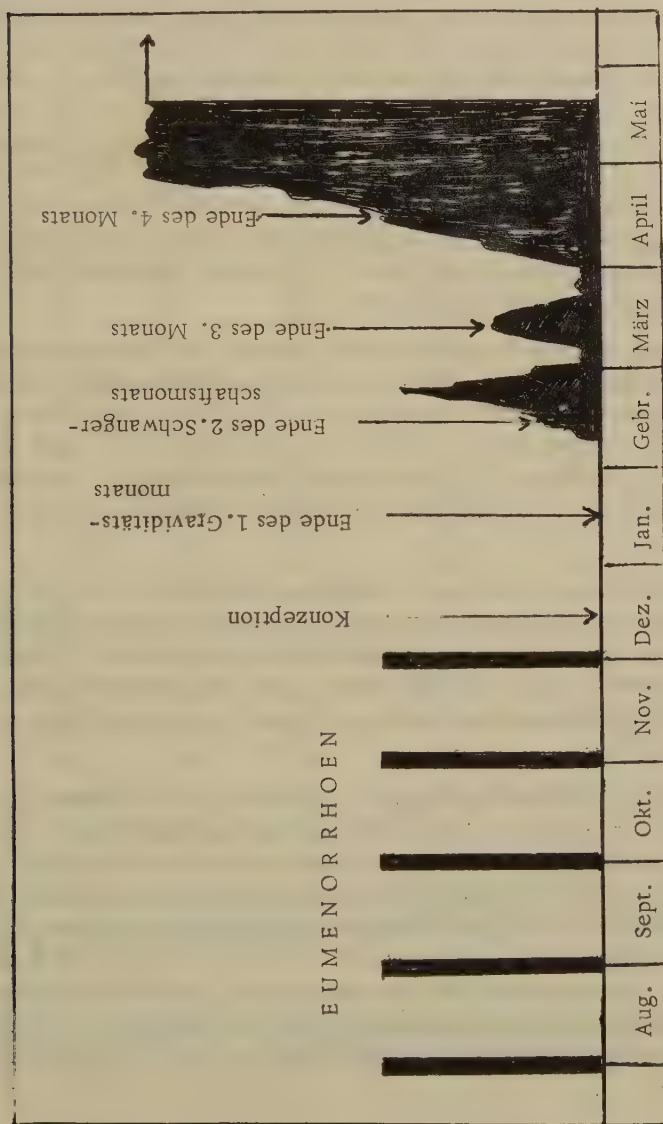


Abb. 7: Blutungsbild bei Blasenmole nach Stöckel (Schema)

anfänglich schwache Blutung kommt entweder zum Stehen oder klingt in Form eines blutigserösen Ausflusses ab, um nach kurzer Zeit mit einer etwas stärkeren Blutung wiederzukommen (Winter (117)). Sie dauert immer solange, bis es zur Lösung bzw. zur Ausstoßung der Mole gekommen ist. Als Blutungsursache ist die zunehmende Zerstörung des Endometriums und das Eröffnen der mütterlichen Bluträume durch das Vordringen der blässig degenerierten Zotten zu sehen. Logischerweise beginnen die Blutungen dort, wo sich die Zottenblasen zuerst gebildet haben. Dann erst werden die noch funktionstüchtigen Placentarteile von ihrer Unterlage abgelöst, da der Uterus danach trachtet, sich seines Inhaltes, der Mole, zu entledigen. Daher auch das Auftreten von wehenartigen Schmerzen (Essen-Möller (118)). Die Angaben der Patientinnen über die Mengen und die Dauer der Blutungen sind mit Vorsicht zu verwerten: Manche halten die erste Molenblutung als Periodenblutung, wenn der Zyklus vorher unregelmäßig war, wenn sie auf die Menses nicht geachtet haben oder wenn die Molenblutung bereits nach 1 bis 1 1/2 Monaten (spätestens werden 3 Monate angenommen) aufgetreten ist.

Die Geburt, die Ausstoßung des Windeis kann in allen Monaten der Schwangerschaft eintreten. F.A. K e h r e r (119) errechnet einen Durchschnitt von 4 bis 5 Monaten. H i t s c h m a n n (120) spricht vom 3. bis 6. Monat. Diese Angaben bestätigen wir bei unserem Durchschnitt von 4 Monaten (Siehe Abbildung 6!). Die längsten Tragzeiten unserer Molenträgerinnen waren einmal 10 und einmal 6 Monate, die kürzesten 2 Monate (2 mal).

Ähnlich wie bei einer Früh- oder Fehlgeburt, nur durch die Art des Haftens der Blasenotten erschwert, löst sich die Mole entweder vollständig oder unvollständig. Nach vollständiger Ablösung kann das Ei in utero verhalten bleiben, retiniert werden, so daß kein Stoffwechselaustausch mehr mit dem mütterlichen Blut besteht und deshalb die Harnreaktionen negativ ausfallen.

Die Lösung des Windeis kann zu ganz ansehnlichen Blutverlusten führen, die oft (Siehe Abbildung 7!) die Stärke von Periodenblutungen erreichen und sie später sogar übertreffen. Da es sich gerade bei stückweisem Lösen um kontinuierliche Blutungen von 1,2 Monaten Dauer (und länger) handelt, kommt es zu mehr oder weniger schweren Blutungsanämien (durch erhöhten Eisenverlust: hypochrome Anämie = Färbeindex = FI $\leq$ 1). Wie bei jeder Schwangerschaft kommen noch hinzu: die echte Schwangerschaftsanämie (durch ungenügendes Angebot und ungenügende Resorption von Eisen), die Pseudoanämie der Graviden (eine relative Hydrämie;

Verminderung der Erythrocytenzahl und des Hämoglobingehaltes durch Blutverdünnung) und die toxische Anämie (durch die Toxinwirkung der Gestosen auf die blutbildenden Organe). Diese 4 Erscheinungen können sich zu einer schwerwiegenden Störung des gesamten Blutapparates addieren. Bei der Blasenmole ist neben der Blutungsanämie besonders auch die toxische Anämie (durch die pathologisch vermehrte Stoffausscheidung) in den Vordergrund gestellt. Ferner finden wir eine Linksverschiebung im weißen Blutbild und eine Erhöhung der Blutsenkungsgeschwindigkeit.

Fall	Hb-Werte in %			Zahl der Erythrocyten in Millionen pro cmm	Färbeindex	Zahl der Leukocyten in Tausenden pro cmm
	prae operatione	post operationem	post operationem			
1	60	75	85	3,72	1,01	11,4
2	47	66	78	2,58	0,95	7,9
3	68	75	--	3,68	1,03	4,3
4	75	68	62	3,87	0,98	6,0
5	85	--	--	4,6	0,93	18,6
6	90	--	--	4,5	0,9	5,5
7	64	61	72	4,25	0,92	5,3
8	68	70	--	3,75	0,9	4,3
9	73	--	--	4,05	0,9	15,2
10	85	75	85	4,05	0,94	7,2
11	70	--	--	3,75	0,93	9,0
12	83	88	--	4,6	0,9	11,7
13	57	55	57	3,5	0,8	8,9
14	63	70	--	3,57	0,9	10,3
15	62	--	--	3,75	0,83	10,0
16	83	--	--	4,25	0,98	5,0
17	82	78	--	4,31	0,96	5,0
18	78	68	--	4,24	0,92	8,5
19	65	60	58	3,5	0,93	6,0
20	77	--	--	4,03	0,97	10,0

Abb. 8: Blutbild bei Blasenmole.

In Abbildung 8 habe ich die Hämoglobinwerte (vor und nach der Operation), die Erythrocyten und Leukocytenzahlen und den Färbeindex von un-

seren 20 Blasenmolenfällen vorgestellt. Bei Beurteilung dieser Zahlen muß man berücksichtigen, daß bereits bei einer intakten Gravidität der Hämoglobinwert auf 70 %, die Erythrocytenzahl /mm³ auf 4 Millionen und der Färbindex bis auf 0,9 sinken kann.

In 9 Fällen lag der Hämoglobinwert unter der Grenze von 70 % (vor der Ausräumung). Nach dem Eingriff stieg er durch spontane Normalisierungsprozesse, unterstützt durch Ferro-Therapie, allmählich wieder an; manchmal sank auch der Hb-Wert durch die erneuten Blutverluste weiter ab, so daß die Involutionerscheinungen erst später einsetzten.

Bei 10 Patientinnen lag die Erythrocytenzahl unter 4 Millionen/cmm, aber nur 2 mal blieb der Färbeindex unter 0,9. Bei Fall 2 und 3 (Tendenz zur destruierenden Blasenmole) fand man mit 2,58 Mill./cmm bzw. 3,68 die niedrigsten Erythrocytenwerte.

In der Hälfte der Fälle stieg die Leukocytenzahl an, wie es meist nach Blutungen der Fall ist (Ascension von Keimen : Besonders bei Abortus incompletus und "missed abotion").

Ein hin und wieder auftretender Ikterus durch die hämolytische Wirkung des Chorionepithels (A m r e i c h (121)) war bei unseren Blasenmolenfällen nicht nachzuweisen.

Ist schon nach einer "gewöhnlichen" Fehlgeburt der vollständige Abgang der Frucht mit der Placenta schwer zu beurteilen, so ist das nach Ausstoßung einer Teufelsbrut noch viel schwieriger. Zurückbleibende Blasen gefährden die Frau durch Auslösen von Blutungen, durch Begünstigungen von Infektionen (ascendierende Keime) und durch Entartung zum malignen Chorionepitheliom (5 % der Fälle). Bleiben diese Reste im Stoffwechsel-austausch mit der Mutter (an der Harnreaktion ersichtlich !), so können sie im Uterus oder aber als Metastasen (entarten häufiger) in der Vagina, in der Vulva, in den Parametrien und in den Lungen weiterwuchern.

L i e b e (122), G y g a x (123) und andere haben bei Tochtergeschwülsten gutartige Fälle beschrieben. Im Zusammenhang damit ist es noch einmal erwähnenswert, daß auch das maligne Chorionepitheliom und seine Metastasen zu spontanen Remissionen fähig sind. Diese Erscheinung und die Tatsache, daß das gewucherte Material keine Gefäße und Stützsubstanz besitzt ("bindegewebige Beziehungslosigkeit"), drängen das Chorionepitheliom in eine Sonderstellung, zu einer Geschwulst eigener Art.

Diagnose

Der Aufschwung in der Therapie verpflichtet uns heutzutage zu einer exakten Diagnose.

Speziell die Blasenmolenerkrankung mit der Möglichkeit der malignen Entartung zwingt uns aber auch, die Diagnose möglichst schnell zu stellen. Die klinische, histologische und biologische Diagnose sollen sich immer zu einer Enddiagnose ergänzen ! Denn jede Teildiagnose für sich birgt gewisse Unzulänglichkeiten und wird oft nur aus Bequemlichkeitsgründen als ausreichend betrachtet.

In Bezug auf die Klinische Diagnose kann es schon einmal zu Verwechslungen zwischen der Traubenmole und anderen Erkrankungen kommen : Uterus myomatosus, Metropathia hämorrhagica und Adenomyosis bei Frauen im Klimakterium, bei denen an die Möglichkeit einer Schwangerschaft kaum mehr gedacht wird. - Der Abgang von makroskopisch sichtbaren Zottenblasen macht die Diagnose sicher (H i t s c h m a n n (124)), wobei jedoch zu berücksichtigen ist, daß die Mole höchstens mit dem selten vorkommenden, traubenförmigen Uterussarkom verwechselt werden kann. Sind wirklich einmal Blasen abgegangen, dann werden sie von der Patientin doch meist übersehen. In der Mehrzahl werden die Frauen wegen kontinuierlichen Blutungen ab dem 2. Schwangerschaftsmonat, wegen des auffallend schnellen Wachsens des Uterus oder wegen der verstärkten Gestosen in die Klinik eingewiesen.

Übrigens ist es ein differentialdiagnostisch interessanter Hinweis, daß logischerweise diese Blutungen auch nach Bettruhe und Behandlung mit Corpus-luteum-Hormon (Therapie des Abortus imminens !) nicht sistieren. Bei der Untersuchung sind noch die Größe des Fruchthalters, zystische, weiche Tumoren in der Ovarialgegend und das Nichttasten von Kindesteilen diagnostisch wichtig. Ferner können Fruchtschatten fehlen, die sonst im 3. bis 4. Monat nachgewiesen werden (W e i ß (125)).

Eine histologische Diagnose vor der Ausstoßung oder Ausräumung ist nur dann möglich, wenn vorher schon Placentarteilchen abgegangen sind. Die histologische Diagnose nach der Molenentfernung sichert nur noch die klinische und biologische Diagnose. H i t s c h m a n n (126) behauptet, sie habe auch prognostischen Wert : Zum Beispiel hätten Traubenmolen ohne deutliche Epithelproliferation eine geringere Neigung zur

Die biologische Diagnose der Teufelsbrut ist in verschiedenen Fragen noch umstritten. Für die Umstrittenheit sind unter anderem auch die Tiere, die uns die Diagnose liefern sollen, verantwortlich. Die Testtiere sind eben keine Roboter, sondern besitzen biologische Eigenschaften, zu denen auch eine biologische Schwankungsbreite gehört; jedes Tier reagiert auf einen bestimmten, ihm applizierten Stoff quantitativ und zeitlich verschieden.

Ehe ich an die Frage der biologischen Diagnostizierung der Blasenmole herantreten, möchte ich noch einige allgemeine Bemerkungen vorausschicken.

Während einer Gravidität ändert sich im Blutplasma zwar vieles, aber nur quantitativ ! Leider gibt es während einer Schwangerschaft keinen spezifischen Stoff, der nur bei diesem Ereignis auftritt. Die biologischen Untersuchungen sind zwar durch ihre Schwankungsbreite interessant und reizvoll, aber ein biochemischer Test, bei dem wir nur eine Art "Lackmuspapier" in den Schwangerenurin tauchen müßten, um in Sekundenschnelle eine 100% sichere Diagnose parat zu haben, wäre ohne Zweifel der Idealfall. Solche chemischen Farbteste sind auch schon aufgestellt worden : Oestron-Test nach *Richardson* (127), Pregnandioltest nach *Guterman* (128), leider wurden die Reaktionen auch bei anderen Erkrankungen positiv (neben weiteren Fehlerquellen).

Anfangs (als Kontrollversuch, aber auch heute noch) führte man den Nachweis der verstärkten Prolan-B-Ausscheidung mit der Reaktion nach *Aschheim-Zondek* (129) (AZR) an der infantilen, weiblichen Maus, nach *Friedmann* (130) am ovulationsbereiten, weiblichen, nach *Clauberg* (131) am infantilen Kaninchen sowie mit den verschiedenen Hyperämietesten an Ratten (Zusammenstellung bei *Lewin* (134)). Aber all diese Nachweise waren zu zeitraubend und auch kostspielig.

Die Situation änderte sich erst im Jahre 1947, als *Galli-Mainini* (132) durch Verabreichung von Hypophysenvorderlappenextrakten beim männlichen "*Bufo arenarum* Hensel" Spermatogenese und Spermatorrhoe auslöste. Seinem Lehrer *Houssay* (133) gelang derselbe Versuch auch bei enthirnten Tieren. Da der Schwangerenurin auch reich an gonadotropen Hormonen ist und eine Spermienausscheidung beim Kaltblüter bewirkte, war eine neue Schwangerschaftsreaktion gegeben. Es stellte sich dann noch heraus, daß man auch mit "*Rana esculenta*" und "*Bufo vulgaris*" arbeiten konnte, die bei uns häufiger vorkommen und über deren Haltung und Auswahl *Lewin* (134) berichtete. Der Grasfrosch ("*Rana temporaria*") ist allerdings für diese Versuche unbrauchbar.

Der Test mit Fröschen und Kröten, der gegenüber den anderen Schwangerschaftsreaktionen einfacher, schneller und billiger ist, dürfte an den Kliniken und Laboratorien Allgemeingut geworden sein ; Dem Versuchstier werden 2 ccm Harn oder Serum von einer Graviden von der Oberschenkelhaut aus subkutan in die unter der Rückenhaut neben- und hintereinander liegenden Lymphsäcke gespritzt; durch die leicht aufrecht sitzende Haltung des Frosches kann es hin und wieder passieren, daß der Harn an der Injektionsstelle wieder abläuft, und die Reaktion negativ wird. Aus diesen Erfahrungen empfehle ich, von der Kopf-Rumpf-Grenze aus die Injektion vorzunehmen. 1-2 Stunden nach der Einspritzung (*Rana esculenta* ; frühestens nach 45 Minuten - *Bufo vulgaris* ; nach etwa 2 Stunden) erscheinen Spermien in der Kloake, die nach Entnahme mit einer Pipette unter dem Mikroskop beobachtet werden können.

Der große Vorteil dieser Schnellreaktion am Kaltblütler liegt vor allem auch darin, durch quantitative Untersuchungen eine ausgedehnte Differentialdiagnose betreiben zu können ; Allgemein läßt sich eine Gravidität von einem nichtgraviden Zustand abgrenzen (Tumor !); im speziellen kann man mit Hilfe der Harnverdünnung oder Konzentratherstellung (aber immer nur in Kombination mit den klinischen Erscheinungen ! !) eine intakte oder geplatzte Tubargravidität, überhaupt eine Extrauterinschwangerschaft, eine Gestatio im Früh- oder fortgeschrittenen Stadium oder mit verstärkten Gestosen, eine Blasenmole oder gar ein Chorionepitheliom diagnostizieren.

Leider ist die Bezeichnung "Schwangerschaftsnachweis" sehr unglücklich gewählt. Der "Froschtest" soll vielmehr eine Antwort auf die Frage geben, wie hoch der Prolan-B-Spiegel im mütterlichen Blut ist.

1. Es kann nämlich eine Gravidität vorliegen, obwohl die Harnreaktion negativ ist :
 - a) im frühen Stadium (in den ersten 2 Wochen) fast jeder Schwangerschaft,
 - b) im Spätstadium (etwa ab dem 4. Monat) einer intakten Gestatio,
 - c) bei einer vollständig gelösten, aber in utero retinierten Frucht (auch bei Mole),
 - d) bei jeder Gravidität, bei der die Chorionzotten mit Fibrin überlagert sind,
 - e) zeitweise bei Blasenmole (Lewin und Spiegelhoff (135) glauben an eine durch das Überangebot von Hormonen hervorgerufene, vorübergehende Ausscheidungshemmung).

2. Umgekehrt kann bei nicht vorhandener Schwangerschaft der Frosch-
test positiv sein :
- a) post partum (14 Tage ; R i s s e (136)),
 - b) bei Metastasen einer Blasenmole,
 - c) bei Chorionepitheliom ((placentares; keimplasmatisches
(testis aut ovarium); extragenitales) oder dessen Metastasen,
 - d) bei Hypophysenvorderlappentumor (W a g n e r (137)).

Bei der Diagnostizierung einer Blasenmole haben wir neben diesen Erschei-
nungen noch andere Versuchsergebnisse zu berücksichtigen : Eine patho-
logisch vermehrte Prolan-B-Ausscheidung von 100.000 ME/Liter (ab
50.000 MEßL : Blasenmole) kann manchmal erreicht werden von

- a) Gestoseeiern (M a n d e l s t a m m und K a p l u n (138)),
- b) Geminieiern (H e i m (139)),
- c) jungen Eiern am Tage ihrer höchsten Hormonausscheidung.
R i s s e (140) : Maximum = 70. Tag (evt. bis Stufe 6 positiv !);
Minimum = Mitte der Gravidität; gegen den Partus hin und wieder
leichtes Ansteigen.

Liegt klinisch die Verdachtsdiagnose Extrauterinschwangerschaft vor, aber
deutet die Hormonausscheidung auf einen intrauterinen Prozeß hin, so ist
auch an die Kombination Blasenmol/Extrauteringravidität zu denken (al-
lerdings sehr selten).

Aus dem bisher Gesagten ist klar zu erkennen, daß die biologische Dia-
gnose allein nicht genügt und auch nicht genügen sollte. Erst wenn das
klinische Bild und die quantitative Untersuchung der Hormonausscheidung
mit Hilfe des abgestuften Froschtestes (Siehe Abbildung 9 !) übereinstim-
men, darf die Diagnose ausgesprochen werden. Es ist wichtig, die Menge
der ausgeschiedenen Spermien und Dauer bis zu deren Erscheinen mit dem
Stadium der Schwangerschaft in Beziehung zu bringen.

Teststufe	1	2	3	4	5	6	7
Harnmenge in ccm	10	1-2	0,7	0,5	0,4	0,2	0,02
Konzentration	5 : 1	1 : 1	1 : 3	1 : 4	1 : 5	1 : 10	1 : 100
	Konz.	Nativ		V e r d ü n n u n g e n			

Injektionsmenge Immer 2 ccm (mit Aq. dest. auffüllen)

Abb. 9 : Abgestufter Froschtest nach H a r t l e b (141)

- Nur Stufe 1 positiv---- Verdacht auf Früh- oder Extrauteringravidität
Nur Stufe 1-4 positiv---- Intakte Schwangerschaft
Bis Stufe 6 positiv---- Verdacht auf Mole
Bis Stufe 7 positiv---- Verdacht auf ein Chorionepitheliom.

Auf der Suche nach einer neuen Harnapplikation für unsere Testtiere kamen wir auf die Idee, dem Frosch bzw. der Kröte den Schwangerenurin peroral, genauer gesagt, per duodenum zu verabreichen. Dabei gingen wir von folgenden Überlegungen aus: Das choriogene gonadotrope Hormon ist ein hochmolekulares Proteid, ein zusammengesetzter Eiweißkörper, der sich aus Aminosäuren, Zucker und Amino Zucker aufbaut. Das Eiweiß wird im Magen-Darm-Traktus des Frosches auch durch die Proteinase Pepsin, Trypsin u.a. in seine resorbierbaren Bausteine zerlegt (H e r t e r (142)); allerdings werden die Eiweißkörper nur dann durch diese Fermente angegriffen, wenn sie vorher durch die Magensäure

(pH-Optimum = 1,4 - 2 I H e r t e r (143) I; Nüchternwert;

pH größer als 5 I W o l v e k a m p und T i n b e r g e n (144) I) denaturiert worden sind, also ihre Spezifität verloren haben; im Dickdarm können sie außerdem noch der Eiweißfäulnis durch Bakterien unterworfen werden. Man weiß aber auch, daß immer wieder - dies gilt besonders für die Proteine - ein kleiner Teil trotz Anwesenheit von HCl und Verdauungsfermenten der Hydrolyse entgeht und unzersetzt in die Blutbahn gelangen kann; es muß jedoch die Frage offen bleiben, ob die Eiweißaufnahme in solchen Fällen durch lokale Schleimhautschäden zustande kommt.

Ergo: Bringt man Harn, der große Mengen gonadotroper Hormone enthält, nach Umgehung oder sogar nach chemischer Ausschaltung der Magensäure (durch Neutralisation) direkt in das Duodenum, müßte wenigstens ein kleiner Teil der Wirkstoffe unverändert die Darmwand des Frosches durchwandern können. Wir besäßen dann einen neuen, einfacheren (ohne Injektion und ohne vorherige Abstufung!) Test, der nur eine extrem erhöhte Prolan-B-Ausscheidung v o n Chorionepithelien oder der Hypophyse

(Blasenmole, Chorionepitheliom, Hypophysenvorderlappentumor, Geminieier, Gestoseeier; vielleicht auch nur im Extremfall des Chorionepithelioms!)

anzeigen kann.

Diesen Überlegungen entsprechend experimentierten wir: Wir begannen unsere Versuche mit hochkonzentrierten Urinen; denn sollte es bei solchen Hormonmengen zu keiner positiven Reaktion kommen, wären alle weiteren Versuche mit Nativurin oder sogar mit verdünntem Harn überflüssig. Da wir keine Chorionepitheliomträgerin parat hatten, und außerdem bei dieser Erkrankung die extrem hohe Hormonbildung manchmal latent bleiben kann, entnahmen wir den Harn einer intaktgraviden Frau, deren Schwangerschaft 70 Tage (höchste Hormonausscheidung) alt war. Der Katheterharn (Sicherheit und Bakterienfreiheit) war Morgenurin (hohe Hor-

monkonzentration). Unsere "Patientin" war keine exzessive Raucherin und hatte 24 Stunden vor der Urinentnahme weder Chinin, Opium, Salvarsan, Purgativa noch eine Allgemeinnarkose bekommen, alles Dinge, die auf die Testtiere toxisch wirken können (B r a z e l (145)). Übrigens können Sympathicomimetica eine Spermatorrhoe auslösen, die zu falschen Diagnosen führt !

Die Konzentratherstellung nahm ich nach der Methode von L e w i n (146) vor :

10 ccm eines filtrierten Harns werden mit 40 ccm Alkohol (96%) - um eine Konzentration von 10 : 1 zu erreichen, nahmen wir sogar 20 ccm Harn - gut durchgeschüttelt und stehengelassen; nach einer halben Stunde ist das Gemisch milchig trüb geworden. Anschließend wird diese Flüssigkeit gut durchgeschüttelt und solange zentrifugiert, bis sich das Sediment absetzt (3-4 Minuten); die darüberstehende Flüssigkeit wird abgegossen, während das Sediment mit 3 ccm Aether vermischt, mit einem Glasstäbchen aufgerührt und erneut zentrifugiert wird. Nach Abgießen der Flüssigkeit wird das Sediment mit 2 ccm Aqua dest. geschüttelt und zum letzten Male zentrifugiert. Schließlich werden 2 ccm der über dem "Bodensatz" stehenden Flüssigkeit (klar) für den Test entnommen.

Nach der Konzentratherstellung wurde der Frosch auf Spontanausscheidung von Spermien getestet : Ø ! Die 2 ccm Konzentratflüssigkeit wurde in eine Rekordspritze aufgezogen, auf die eine Duodenalsonde aufgesteckt worden war. Vor Versuchsbeginn hatten wir uns durch Sektion und anhand der Literatur genau über die Form und die Länge des Speisewegs beim Frosch informiert und arbeiteten daraufhin mit einer Metallhohlsonde (Siehe Abbildung 10 !), die an dem einen Ende eine Erweiterung (zum Aufstecken auf die Spritze), an dem anderen Ende eine leichte Biegung



Abb. 10 : Metallsonde zum Eingehen in das Duodenum des Frosches.
(Natürliche GröÙe)

und eine olivenartige Auftreibung zeigt. Unter Führung der olivenförmigen Spitze, die durch das Gewebe gut durchzutasten ist, gelangten wir spielend leicht in den Magen und durch eine Drehung der Sonde um 90° in das Duodenum. Unter gelindem Druck spritzten wir den hochkonzentrierten Harn in den Dünndarm des Frosches, den wir 3 Tage unter Nahrungsentzug gestellt hatten. Das Testtier, das zur besseren Beobachtung in einem leeren, hohen Einmachglas saß, vornierte nicht und gab auch in den ersten 2 Stunden per anum keinen Harn ab. Das Abdomen blieb durch die Flüssigkeitsansammlung deutlich aufgebläht.

Derselbe Versuch würde zur gleichen Zeit an 10 Fröschen mit 10 verschiedenen, aber gleichhoch konzentrierten Urinen durchgeführt. Außerdem spritzten wir zur Kontrolle die 10 Urine 10 anderen Fröschen in den dorsalen Lymphsack.

Die 20 Amphibien wurden 48 Stunden lang beobachtet, das heißt, jede Stunde untersuchte ich die mit Hilfe einer Pipette aus der Koake entnommenen Flüssigkeit auf Spermien. Die Kontrolltiere zeigten zwar noch 1 bis $1\frac{1}{2}$ Stunden eine ungeheuer große Spermienausscheidung, aber das Ergebnis bei den anderen 10 Fröschen, denen der Harn über den Dünndarm verabreicht worden war, blieb absolut negativ !

Auch die Versuche mit der doppelten Menge (4 ccm) des hochkonzentrierten Urins, mit Ausschaltung der Magensalzsäure durch Neutralisation mit Alkali sowie mit einer schnellen und einer langsamen (jede $\frac{1}{2}$ Stunde 1 ccm) Verabreichung des Harns verliefen frustal.

Schließlich gaben wir dem Frosch noch bis zu 4 Ampullen "Hyphibion" (Hypophysentotalextrakt : Firma K l i n g e , München). Auch hier waren sowohl nach Einspritzung in den dorsalen Lymphsack, als auch nach peroraler Verabreichung keine Spermatorrhoe zu erreichen. Damit ist wieder einmal gezeigt, daß diese Extrakte keine substituierende Wirkung isolierter Hypophysenhormone haben, das heißt eine Zufuhr definierter gonadotroper Hormone, sondern, daß sie nur allgemein die Hypophyse aktivieren, stimulieren, aber auch nur dann, wenn sie sich im Zustand funktionseller Insuffizienz befindet. Deshalb sind diese Präparate, wie ich auf Anfrage bei der wissenschaftlichen Abteilung der Fa. K l i n g e erfuhr, auch nicht auf irgendwelche Einheiten von Hormonen standardisiert.

Um noch einmal auf meine Versuche der peroralen Harnapplikation zurückzukommen : Vielleicht ist es durch sehr große Mengen extra hochkonzentrierten Urins möglich, eine geringe Spermatorrhoe beim Frosch zu er-

reichen. Das wäre chemisch interessant, aber die Dauer der Vorbereitungen (Konzentratherstellung) und der anschließenden Beobachtung würde den Test praktisch schon nichtig machen; denn ein neuer Test muß - zeitlich gesehen - doch wenigstens im Rahmen der bisherigen Schwangerschaftsproben liegen.

Zusammenfassend kann ich sagen : Bei einer Harnkonzentration bis 10 : 1 lösen die per duodenum verabreichten Hormonmengen auch nach Umgehung und Ausschaltung der Magensalzsäure beim Frosch nicht die geringste Spermatorrhoe aus. Daraus folgernd scheint es, daß entweder zu wenig Hormonmengen die Passage der Darmwand gestattet wird und diese wenigen noch keine Spermaauscheidung bewirken können, oder daß die genuinen, hochmolekularen Eiweißkörper überhaupt nicht imstande sind, die Darmwand zu durchwandern.

Therapie

Psyche und Soma beeinflussen sich gegenseitig. Dieser Wechselfunktion trägt man gegenwärtig in der Medizin immer mehr Rechnung. Bei der Schwangerenberatung und bei der Behandlung der Wöchnerinnen ist man hinsichtlich der psychischen Betreuung schon sehr weit gekommen. Wie steht es mit diesem Teil der Therapie bei der Blasenmolenerkrankung ? Ich glaube, man schenkt der Blasenmolenträgerin, die fast immer als ein Abortfall eingeliefert und behandelt wird, nicht so viel Beachtung. Wenn auch die Frucht meist im Absterben begriffen ist, so unterliegt die Patientin durch die vermehrte Hormonbildung noch mehr den Gestoseeinfüssen als bei einer intakten Gravidität. Dementsprechend werden auch die psychischen Störungen größer, angefangen bei leichten Stimmungsveränderungen bis zu schwersten Depressionszuständen. Aber die Molenträgerin leidet ja nicht nur unter den Folgen des extrem hohen Hormonspiegels, sondern sie ist auch eine Tumorträgerin. Damit bestehen die Gefahr und die Angst vor der malignen Entartung.

Der Arzt soll sich also vor Augen halten, daß sich hier Schwangerschaft und Tumorerkrankung addieren, und er hat die Blasenmolenkranke, die trotz der Blutungen meistens doch noch an die Geburt einer ausgereiften Frucht glaubt, ihrer Art und der Situation entsprechend aufzuklären und psychologisch richtig zu führen. Ante et post abortum et abrasionem ist besonders darauf zu achten, eine beginnende Karzinophobie im Keime zu ersticken.

Was die somatische Behandlung der Blasenmole angeht, steht eins mit Sicherheit fest : Sobald die Diagnose geklärt ist, muß die Mole ausgeräumt werden. Das abwartende Verhalten, wie es die alten Geburtshelfer praktiziert haben, ist fehl am Platz. Selbstverständlich ist von Fall zu Fall zu entscheiden, wie und wann dies für die Frau am schonendsten zu erreichen ist; bei einem schlechten Allgemeinzustand, der durch starke Blutverluste oder schwere interkurrente Erkrankungen hervorgerufen worden ist, wird allerdings die Frage nach der sofortigen Ausräumung schwer zu beantworten sein. Ist die Geburt schon im Gange, und liegt kein Grund zu sofortigem Eingreifen vor, überlassen wir die Entfernung der Mole vorerst den Naturkräften. Diese Spontanausscheidung kann - besonders W i n t e r (147) empfiehlt es - durch Hypophysenhinterlappenextrakte und Mutterkompräparate oder mildere Mittel ("Chinin") unterstützt werden.

Bei 9 unsrer hierfür in Frage kommenden Fälle kam es 4 mal ohne Medikamentenunterstützung, 3 mal mit Hilfe eines "Chinin"-Stoßes und 2 mal mit "Chininhypophysin" zur Spontangeburt der Mole. Diese Präparate können nicht nur zur Unterstützung, sondern auch zur Anregung einer selbständigen Ausstoßung gebraucht werden.

Aber meistens geht die Mole nur in Stücken ab. Man wird eingreifen müssen, sobald die Blutungen zu lang oder gar zu stark werden oder Temperatursteigerungen auftreten; bestehendes Fieber ist unter Umständen vor der Ausräumung zu beseitigen.

Bei noch geschlossenem Cervikalkanal kommen je nach den Verhältnissen die verschiedenen Formen der Dilatation in Betracht, ausgenommen die Metreuryse, bei der die Gefahr der Infektion und der bedrohlichen Blutungen zu groß ist. Bei engen, schlecht dehnbaren Weichteilen und kontinuierlichem Bluten empfehlen F r e u n d (148) und G e r s u n (149) die Molenentfernung durch Hysterotomia per laparotomiam (K ü s t n e r (150) : von der Uterushinterwand aus) vorzunehmen. Das früher geübte Herausdrücken der Mole ist wegen der Verschleppungsgefahr von blasigen Zotten kontraindiziert. Wenn es schon schwer ist, ein abgegangenes, unreifes Ei als vollständig zu erklären, so ist das bei der Windeibildung überhaupt nicht möglich; wir müssen nach der Spontangeburt immer damit rechnen, daß Blasen zotten in der Uteruswand zurückgeblieben sind.

Aus eigenen Erfahrungen schlagen wir bei ausgestoßener und noch nicht entfernter Mole folgenden Weg der Ausräumung vor : Nach Narkotisierung der Patientin mit Evipan-Natrium und nach Dilatation des Cervikalkanals, so-

fern dieser geschlossen ist, geht man mit 1-2 Fingern in das Cavum uteri ein und löst unter fortgesetztem Gegendruck vom Fundus her die Traubennole oder Zottenreste von ihrer Unterlage ab. Nach der Lösung können Abortlöffel und Abortzange zu Hilfe genommen werden. Anschließend beginne man sofort mit der Curettage und zwar möglichst mit der großen stumpfen Curette. Sicherheitshalber taste man abschließend noch einmal nach. Zur Vermeidung stärkerer Blutungen gebe man während des Eingriffs 1 ccm Hypophysin bzw. Orasthin i. v. oder auch in die Portio. Im allgemeinen hört am Ende der Ausräumung nach Gaben von 3 (bis 6) Vögtlin (VE)-Einheiten Orasthin das Bluten auf. Zum Schluß ist notfalls noch eine Tamponade des Uterus auszuführen, die aber nicht länger als 10 Stunden liegen soll. Bis zur Entlassung ist jeden Tag eine Kontrolle des Harns auf vermehrtes gonadotropes Hormon vorzunehmen.

Die in Begleitung mit der Molenerkrankung häufig auftretenden Luteincysten bedürfen keiner Behandlung, da sie sich mit dem Versiegen der Placentarhormone spontan zurückbilden. Nur bei Stieldrehung ist ein Eingreifen notwendig (S i e g m u n d (151)). Von der lutinösen Umwandlung werden übrigens nur die wachsenden, nicht die Primordialfollikel betroffen.

S e i t z (152) und L o p e z (153) lehnen eine Ausräumung mit Instrumenten wegen der Dünnhcit und damit auch erhöhten Zerreißbarkeit der Gebärmutterwand ab. S t o e c k e l (154) und S a n t ' A n n a (155) sehen darin nicht nur eine Perforationsgefahr, sondern auch die Möglichkeit einer Zottenverschleppung. Aber bei keinem unserer 20 Fälle ergab sich eine derartige Komplikation. Wir können deshalb die Ansicht von S t u r g i s (156) und S a n t ' A n n a (157), eine instrumentelle Ausräumung vorzunehmen, voll unterstützen.

Ein solches Vorgehen wäre bei einer destruierenden Blasenmole natürlich fehl am Platz. Obwohl diese Art der Teifelsbrut durch ihre klinische Erscheinungsform ein eigenes Krankheitsbild darstellt, (H i t s c h m a n n (158)), dessen gesamte Darstellung den Rahmen meiner Arbeit sprengen würde, möchte ich doch in differentialdiagnostischer Hinsicht einiges herausstellen, weil die Übergänge von der typischen zur destruierenden Form sehr fließend sind.

Wenn schon bei der Mole im typischen Stadium Neigung zum Tiefenwachstum besteht, so wuchern hier blasige Zotten in die Venen des Uterus weiter und können bis ins Parametrium gelangen (H i t s c h m a n n (159)).

Nach R. M e y e r (160) spielt sich folgender Vorgang in den Venen ab:

Unter dem Druck der wachsenden Blasenzottten erweitern sich die Venen; infolge des Gewebedruckes schwinden ihre Wände. Somit entstehen glatte, mit Blut und Zottenmassen erfüllte Hohlräume. Bei fortschreitender Zerstörung wird die Uteruswand verdünnt, manchmal auch durchwachsen, wobei es zu heftigen Blutungen und peritonealen Reizerscheinungen kommt, ähnlich wie bei der Ruptur einer interstitiellen Gravidität.

Gerade beim Ausräumen einer Mole kommt es darauf an, schnell und sicher zwischen einem typischen Bau und einer destruierenden Form differenzieren zu können: Man stößt auf Hohlräume, die im Myometrium liegen. Der tastende Finger vermittelt den Eindruck, als ob die glattwandigen Hohlräume nur mehr - so schildert es *Westphalen* (161) - durch den peritonealen Überzug von der freien Bauchhöhle getrennt wären. Wenn schon die Gefahr der Perforation groß ist, so wird die Frau beim Ausräumen durch das Dehnen der varixartigen Hohlräume, aus denen es unstillbar bluten kann, noch mehr gefährdet. Ein weiteres Vorgehen ist dann kontraindiziert, so daß der Operateur nun eine Uterusexstirpation vornehmen muß.

Wie bereits gesagt, ist man sich einig, die Blasenmole nach ihrer Diagnostizierung möglichst schnell ausräumen. Weniger einig ist man sich darüber, inwieweit gesundes, mütterliches Gewebe mitentfernt werden soll. Viele Kliniken neigen heute aus Gründen der Metastasierung und der malignen Entartung mehr dazu, den Uterus zu exstirpieren. *Solowjiss* (162) schränkt diese Maßnahme etwas ein, indem er sagt, jede Blasenmole, die den 5. Schwangerschaftsmonat erreicht hat, müsse mit der Gebärmutter entfernt werden.

Wir persönlich stimmen einer Radikaloperation zu bei:

1. Frauen, die sich dem Klimakterium nähern. Mit der Entfernung des Fruchthalters ist auch die Möglichkeit ausgeschaltet, daß später andere Uterustumoren auftreten können.
2. jüngeren Frauen, die aber schon die gewünschte Kinderzahl besitzen (wenigstens 1 Kind !)
3. wiederkehrender Blasenmole (wir sind durch unseren 1. Fall, den wir weiter unten noch näher betrachten werden, gewarnt).
4. Traubenmolen, die an der Grenze zwischen typischer und destruierender Traubenmole stehen.

Bei Nulliparae, und das sind meistens die Jüngeren, halten wir eine derartig radikale Maßnahme für nicht angebracht. Zu viele Gesichtspunkte drängen uns dazu, die Gebärfähigkeit zu erhalten:

Die seelischen und damit auch somatischen Folgen, der geringe Prozentsatz (5%) der zum malignen Chorionepitheliom entarteten Fälle, die gute therapeutische Ansprechbarkeit und die Spontanremissionen der Primärtumoren und der Metastasen sowie schließlich die exakte Kontrolle nach einer Molentfernung.

Gerade die Überwachung ist ein sehr wichtiger Faktor und bedarf einer näheren Beleuchtung. Wir empfehlen, prinzipiell 2 - 4 Wochen nach der Ausräumung eine Kontrollabasio mit anschließender histologischer Untersuchung vorzunehmen. Ferner haben alle ehemaligen Blasenmolenträgerinnen in regelmäßigen Abständen die Geschwulstberatungsstelle aufzusuchen.

Zunächst werden die Frauen jeden Monat gynäkologisch untersucht, der Allgemeinzustand beobachtet und eine Harnkontrolle auf vermehrtes gonadotropes Hormon vorgenommen. Ist die Reaktion nach Gabe von Konzentraturn negativ, kann man sich die Versuche mit geringeren Harnkonzentrierungen ersparen. Nach Ablauf eines Jahres genügen nach unseren Erfahrungen die Kontrollen im Abstand eines halben Jahres.

Wenn auch Storch (163) und Kehler (164) von gesunden ausgetragenen Kindern bei partieller Blasenmole berichten, so ist dies wegen Gefährdung der Mutter für uns kein Anlaß, nach Diagnostizierung einer Teufelsbrut die mögliche Geburt eines lebenden Kindes abzuwarten. Erst, wenn es uns gelänge, den Embryo oder Foeten mit seinem Placentaranteil und der Blasenmole ex utero zu schälen und einem schwangeren Tieruterus oder einer "künstlichen Gebärmutter", die alle bisherigen Funktionen erfüllt, zu implantieren, dann wäre die Entwicklung eines reifen Kindes und die Beobachtung einer Molentwicklung möglich. Von einem "künstlichen Uterus", der der Medizin bisher utopisch erschien, berichtet die pharmazeutische Fabrik "Böhringer & Söhne", Mannheim, in ihrer Monatszeitschrift ("Die Therapie des Monats"): 1960, 66. Sie gibt einen Überblick über die Arbeit des Russen Kwatschaturian (165). Ich führe den sehr interessanten Artikel wörtlich an:

"Wohl einer der interessantesten Fortschritte in der medizinischen Technik ist der sogenannte "künstliche Uterus". In der Arbeit wird in der Hauptsache die Entwicklung dieses Apparates in ihrem Werdengang beschrieben. Genaue Angaben über die Funktion fehlen. Nach zehnjähriger Vorarbeit kann der Autor seine Erfindung der Öffentlichkeit vorführen. Die ersten Experimente bestanden darin, in den schwangeren, von den Embryonen befreiten Uterus von Hunden

Embryonen einer anderen Tierart (zuerst Ratten, später Affen) einzupflanzen. Die Ausbildung einer Placenta wurde mittels eines aus einem Nucleoproteidgemisch bestehenden "Organisators" induziert. Eine Heteroimmunisierung gegenüber dem Kolloidschema der Pseudomutter verhinderte das Absterben und die Resorption der Foeten. Unter Kolloidschema versteht Kwatschaturian (166) die art- und individuelle Konstellation im tertiären Kolloidaufbau, der - im Gegensatz zum unspezifischen Aufbau des Kolloidkerns - für die Immunreaktionen verantwortlich ist.

Nach vollständig gelungener Heteroimmunisierung entwickelten sich die Foeten normal und führten immer dann zur Geburt, wenn sie ihre Reife erlangt hatten, nicht aber erst am Ende der normalen Tragzeit der Pseudomutter.

Der Übergang zu den Versuchen an Menschenfoeten war mangels an geeignetem Material besonders schwierig. Statt eines lebenden Tieres als Pseudomutter sollte ein künstliches Gefäß zur Aufnahme der Embryonen dienen. Es wurde eine Art Brutschrank konstruiert, in dem die Foeten in beheiztes Silicon-Gel gebettet werden. Sie müssen mindestens einen Monat alt sein und mit der Placenta entnommen werden. Die embryonale Placenta wird an einen Kunststoffschwamm (als Ersatz des mütterlichen Teils der Placenta) angenäht. In diesen Schwamm münden auf der anderen Seite die a. uterina und die abführenden Venen eines großen Säugetieres (gut haben sich Esel bewährt). Das Tier bildet sozusagen die lebende Pumpe. Die "Pseudomutter" wird so eingezäunt, daß sie nur stehen kann; gleich an der Seite des Bauches wird der "künstliche Uterus" festgebunden, so daß von den Aa. und Vv. uterinae nur kurze Polyäthylenschläuche als Verbindung zum Uterus benötigt werden. Man kann auch eine nichtgedeckte Pseudomutter verwenden, wenn sie mit Gestagenen vorbehandelt ist. Die Foeten sind nach 284 Tagen ausgereift und können "entbunden" werden. Es ergeben sich normale Säuglinge. Allerdings kann über die Weiterentwicklung noch nichts ausgesagt werden, da die Versuche mit menschlichen Embryonen erst seit zwei Jahren erfolgreich laufen. Vier Kinder leben !"

Danach wäre es möglich, das Werden und Wachsen eines Foeten und der blasig degenerierten Zotten außerhalb des primären Uterus vielleicht bis zur vollständigen Reife zu beobachten und bei intakter Gravidität der Mutter die lange Tragzeit und die Entbindung mit ihren möglichen Komplikationen, den Ehepartnern die sexuelle Enthaltsamkeit zu ersparen. Ferner

könnte man den durch zahlreiche Abortus habituales kinderlos gebliebenen Frauen weitgehend helfen, der Abortus artificialis bei schweren Erkrankungen wie Tuberkulose, Herzfehlern und Tumoren wäre überflüssig und schließlich wäre eine häufigere Konzeption während der Geschlechtsreife der Frau möglich.

Nun, ich möchte nicht all die Möglichkeiten und vor allem nicht die sich daraus ergebenden Konsequenzen, die neue moralische, menschliche, religiöse, juristische und soziale Fragen aufwerfen würden, diskutieren. Das Erwähnen dieser Experimente soll lediglich ein Hinweis auf die Möglichkeit sein, vielleicht einmal in absehbarer Zeit die Blasenmolenerkrankungen mit Hilfe des "künstlichen Uterus" behandeln zu können.

Prognose

Die Prognose bei Blasenmole hat sich in den letzten Jahrzehnten durch die Weiterentwicklung der Diagnostik und Therapie enorm verbessert. Während H i t s c h m a n n (167) aus den statistischen Angaben des Schrifttums bis 1928 noch eine Letalität von 10 - 12% errechnet, können wir heute 4 - 5 % annehmen. Von unseren 20 Blasenmolenträgerinnen kam leider eine Patientin ad exitum; allerdings lag der Fall so, daß diese Frau nach der Molenausräumung nicht mehr zu den angeordneten Kontrolluntersuchungen kam, und nach 4 Jahren im Anschluß an eine geglückte Schnittenbindung eine Carcinose sämtlicher Abdominalorgane auftrat, die vielleicht auf ein malignes Chorionepitheliom zurückzuführen ist. Die Behandlung fand an anderen Kliniken statt, so daß wir nichts Näheres aussagen können.

Die Gefährdung durch Blutverluste und Infektionen ist durch die medikamentöse (Eisenpräparate, Antibiotica) Behandlung und die exakten Bluttransfusionen sehr zurückgegangen.

In einem Fall mußten wir den Uterus exstirpieren : Die Patientin hatte 700 ccm Blut verloren und blutete nach der vaginalen Einstellung mit dem Speculum kontinuierlich weiter.

Die größte Gefahr ist zweifellos die der Entartung zum malignen Chorionepitheliom. Auf die Frage, mit welcher Wahrscheinlichkeit aus einer diagnostizierten Teufelsbrut ein Chorionepitheliom entstehen kann, schwanken die Angaben zwischen 1 % und 10 % :

Black (168)	1 %
Stunde (169)	2 1/2 %
R. Meyer (170)	5 %
Hitschmann (171)	5 - 7 %
Brews (172)	8 1/2 %
Frankl (173)	10 %

Aus unseren 20 Blasenmolenfällen entwickelte sich bei einer Patienten ein Chorionepitheliom (histologisch gesichert); bei einer anderen, bereits erwähnten Frau, die ad exitum kam, fehlen uns die Unterlagen der anderen Krankenhäuser.

Das Chorionepitheliom tritt meistens 3 - 7 Wochen nach einer Molen-schwangerschaft, nach ektopischer Gravidität, nach einem Abort oder nach einer Geburt auf. Etliche Forscher sind auch der Frage nachgegangen, nach welchem Ereignis die Tumorbildung am häufigsten folgt :

- a) Nach Blasenmole 48 %
(Hitschmann (174))
- b) Nach Fehlgeburten 29 - 36 %
(Hitschmann (175), R. Meyer (176),
Szathmary (177))
- c) Nach ausgetragener Gravidität 20 %
(Hitschmann (178), R. Meyer (179),
Szathmary (180))
- d) Nach Extrauterin-gravidität 1 1/2 - 6 1/2 %
(Szathmary (181), Käuffler (182))

Weder die klinischen Erscheinungen noch das histologische Bild oder die Höhe des Hormonspiegels können uns sagen, ob eine Blasenmole entarten wird oder nicht. Sie können nur das Stadium und die Art der Teufelsbrut angeben, also eine "Momentaufnahme" zeigen. Eine Prognose im Einzelfalle ist nach Aschoff (183) schon deswegen nicht möglich, weil für die Beurteilung der Malignität nicht das untersuchte abgestoßene Gewebe, sondern das in den Mutterorganismus eingedrungene foetale Gewebe maßgeblich ist.

Am weitesten bringt uns noch die biologische Harnkontrolle, mit der wir wenigstens die Höhe des Hormonspiegels beobachten können. Aber erst der Verlauf der Hormonausscheidung über einen längeren Zeitraum sagt uns in etwa, ob es erfahrungsgemäß zu einem Chorionepitheliom kommen wird oder nicht ;

- a) Die Ausscheidung choriogener gonadotroper Hormone sinkt schnell auf normale Werte -
 Sehr wahrscheinlich ist die Mole vollständig entfernt worden; es könnte nur dann noch ein Chorionepitheliom entstehen, wenn sich die Epithelhaufen vom mütterlichen Blutstrom abgekapselt haben und später wieder durchbrechen.
- b) Allmähliches Absinken der Wirkstoffmengen über Wochen und Monate -
 Bei der Ausräumung blieben Blasenreste zurück, die nur langsam zugrunde gehen (E h r h a r d t (184), P h i l i p p (185) u.a.).
- c) Nach Wochen, Monaten oder sogar Jahren steigen die Hormone wieder an -
 Malignes Chorionepitheliom; eine neue Gravidität muß natürlich ausgeschlossen sein.

In welcher feiner Weise der abgestufte Froschtest das Nachlassen der Hormonausscheidung demonstrieren kann, mögen die Ergebnisse der Urinuntersuchungen bei einer unserer Molenträgerinnen (typisches bis destruierendes Stadium) beweisen :

3 Tage vor der Ausräumung

Konzentrat nach	2 Stunden +
2 x Nativurin "	7 Stunden +

4 Tage nach der Ausräumung

Nativurin nach	3 Stunden +
1,0 ccm "	3 Stunden +
0,8 " "	5 Stunden +
0,6 " "	5 1/2 " +
0,4 " "	6 1/2 " +
0,2 " "	10 Stunden +
0,1 " "	13 Stunden +

7 Tage nach der Ausräumung

Nativurin nach	2 Stunden +
1,0 ccm nach	3 Stunden +
0,8 " "	3 Stunden +
0,6 " "	3 Stunden +
0,4 " "	4 Stunden +
0,2 " "	7 Stunden +
0,1 " "	7 Stunden +

11 Tage nach der Ausräumung

Nativurin nach 3 1/2 Stunden +	
1,0 ccm " 3 1/2 Stunden +	
0,8 " " 5 1/2 Stunden +	
0,6 " " 7 Stunden +	
0,4 " " 24 Stunden +	
0,2 " " 48 Stunden Ø	
0,1 " " 48 Stunden Ø	

13 Tage nach der Ausräumung

Nativurin nach 5 Stunden +	
1,0 ccm " 24 Stunden +	
0,8 " " 24 Stunden +	
0,6 " " 48 Stunden Ø	
0,4 " " 48 Stunden Ø	
0,2 " " 48 Stunden Ø	
0,1 " " 48 Stunden Ø	

Leider verließ dann die Patientin wegen familiären Schwierigkeiten contra consilium medicorum (Wir entlassen niemanden, dessen Nativurin noch eine positive Reaktion zeigt; Ordination : Kontrollabrasio !) die Klinik und unterzog sich auch nicht den angeordneten Kontrolluntersuchungen in unserer Geschwulstberatungsstelle.

Das Wiederauftreten einer Blasenmole bei erneuter Schwangerschaft hält E s s e n - M ö l l e r (186) für nicht wahrscheinlich, aber für durchaus möglich; er selbst konnte eine Frau beobachten, die 18mal eine Mole geboren hatte ! L e h n e r t (187) fand in der Literatur bis 1951 24 Fälle, von denen 10 auf 2malige, 7 auf 3malige, 3 auf 4malige, 2 auf 6malige und je einer auf 11- bzw. 18malige Wiederholung der Blasenmolenschwangerschaft entfallen.

Sehr interessant ist auch die Frage, in welcher Reihenfolge und in welchen Zeitabständen Blasenmolen und normale Geburten bei derselben Patientin im Extremfalle auftreten können. Ferner ist es wichtig zu wissen, ob die Entartungsgefahr bei wiederkehrender Traubenmole groß ist. Hierzu Sonderfälle aus der Literatur :

B a z a n (188) :

3 normale Geburten ----- 2 Blasenmolenschwangerschaften-----
2 normale Geburten ----- 1 Molenschwangerschaft

V i a n a (189) :

Innerhalb von 3 Jahren 3 Traubenmolen ----- nach 10 Jahren
Lungenmetastasen eines Chorionepithelioms.

C h e s l e y (190), C o s g r o v e (191), P r e e c e (192):
Teufelsbrut mit schweren Gestosen ----- 3 normale Gebur-
ten ----- Blasenmole mit Eklampsie und Übergang in ein
malignes Chorionepitheliom.

L e h n e r t (193) macht einen der von mir mitangeführten 20
Fälle zum Thema seiner wissenschaftlichen Arbeit :

Die 31jährige zeigt in ihrer Familien- und Eigenanamnese nichts
Auffälliges, wenn man von der sehr starken Dymenorrhoe wäh-
rend jeder Periode absieht. Bisher keine Geburten, keine Fehlge-
burten.

1947----- Spontanausstoßung einer retinierten Blasenmole
(10. Monat).

1949----- Ausräumung einer Teufelsbrut (mens II-III).

Nach fast 6 Wochen ----- Abdominale Uterusexstirpation unter
Mitnahme beider Adnexen wegen eines malignen Chorionepi-
thelioms. Röntgenbestrahlung. Nach 2 Monaten Entlassung bei
negativen Befunden.

Von 24 in die Literatur eingegangenen Fällen von wiederkehrender Blasen-
mole entarteten 3 zum malignen Chorionepitheliom. Für die wenigen Fälle
ist also die Entartungsgefahr relativ groß.

Es ist sehr schwierig, anhand des S t a t i s t i s c h e n Materials genaue
Angaben über die Häufigkeit des Phänomens Blasenmole in Relation zu den
anderen Graviditäten zu machen, weil einerseits nicht alle Fälle - wenn
zum Beispiel Blasen schon vor Klinikaufnahme abgegangen sind oder im
Frühstadium oder auch bei partieller Traubenmole übersehen werden -
diagnostiziert werden, andererseits nicht alle Schangerschaften erfaßt wer-
den können; ein weiterer Schwierigkeitsfaktor ist der, daß die Geburten
und Aborte intra aut extra clinicam stattfinden, und daß die gravide Frau,
wenn sie die stationäre Aufnahme wünscht, nicht das zuständige Kreiskran-
kenhaus aufsuchen muß, sondern eine beliebige Klinik wählen darf.

Es war natürlich relativ leicht, anhand unseres Zahlenmaterials (Siehe
Abbildung 11 !) die Häufigkeit der Blasenmolenerkrankung in Relation
zur Zahl der Schwangerschaften in unserem Hause zu bringen :

7583 normale Geburten

+ 330 Totgeburten

+ 3754 Aborte

+ 20 Windeibildungen

Von 11687 Graviditäten waren also 20 molig entartet. Das er-

gibt eine Prozentzahl von 0,17 (= 1,7 ‰). Man kann auch sagen : Von 1000 graviden Frauen, die in unsere Klinik kamen, waren 1 bis 2 Blasenmolenträgerinnen. Wenn man die 20 Fälle nur auf die 3754 Aborte bezieht, ist auch folgende Aussage zu machen : bei 1000 Fehlgeburten mußten wir mit 5 Windeibildungen rechnen.

Zum Schluß möchte ich noch auf die Angaben einiger Autoren hinweisen, wonach die Molenerkrankung in Ostasien häufiger zu sein scheint :

R. Meyer (194)	0,06-3,7 ‰ (Deutschland)
Siegmund (195)	0,3 - 0,5 ‰ (Europa)
Ogasawara (196)	9,5 ‰ (Japan)
Scheyer (197)	4,4 ‰ (China)
Das (198)	2 ‰ (Indien).

Prophylaxe

Rückblickend - deswegen gerade am Ende meiner Ausführungen - möchte ich die Frage aufwerfen : Gibt es eine Prophylaxe der Blasenmole ? Nun, man muß sofort weiterfragen : Können wir die endogenen oder exogenen Störungen (oder beide zusammen), die die Hemmungsbildung in dem foetalen Gefäßsystem verursachen sollen, beseitigen ? Die Antwort darauf ist sehr unbefriedigend. Freilich können wir exogene Störungen mehr oder weniger ausschalten und die Frauen auch vor Strahlenschäden bewahren, aber ansonsten sind wir gegenüber der endogenen Eianomalie machtlos; außerdem ist es noch unentschieden, welche Theorie über die Genese tatsächlich den Vorgängen entspricht. Die einzig sichere Prophylaxe ist die Uterusexstirpation, allerdings eine solch tiefgreifende Maßnahme, daß man sie nur bei älteren oder kinderreichen Frauen nach einer Windeibildung ergreifen soll, um die Wiederkehr der Traubenmole zu verhindern.

Vorerst bleibt uns - wie bei allen tumorartigen Erkrankungen - nur der eine Weg : nämlich, die Frühdiagnose zu sichern ! Gerade der Arzt draußen in seiner Praxis wird uns entscheidend helfen können, wenn er über die klinischen Erscheinungen im Frühstadium einer Teufelsbrut hinreichend orientiert ist und die Patientin sofort in eine Klinik beordert, damit dort anhand der klinischen, biologischen und histologischen Untersuchungen die Enddiagnose gestellt und die entsprechende Therapie in die Wege geleitet werden kann.

Jahr	Geburten	Totgeburt.	Aborte	Molen
1950	548	32	533	3
1951	608	20	521	1
1952	585	16	425	1
1953	574	21	361	0
1954	657	53	314	2
1955	770	44	311	0
1956	862	46	307	3
1957	947	29	331	1
1958	985	38	329	5
1959	1047	31	322	4
Summa :	7583	330	3754	20

Abb. 11 : Häufigkeit der Blasenmolenfälle in Beziehung zu den Graviditäten an der Klinik (1950 - 1959).

ZUSAMMENFASSUNG

=====

- I. Im Rahmen der biologischen Diagnose zeigte ein Experiment, daß der über den Magen-Darm-Kanal applizierte, hochkonzentrierte Harn gravidier Frauen beim Frosch keine Spermatorrhoe auszulösen vermag !
- II. An Hand unsres statistischen Materials (1950 bis 1919 : 20 Fälle, darunter einen Fall von Chorionepitheliom im Anschluß an eine wiederkehrende Traubenmole und einen anderen von Teufelsbrut bei Zwillingsschwangerschaft) wurde das gesamte Gebiet der Blasenmole beleuchtet. Es liegen folgende Ergebnisse vor :
 1. Das gesamte, täglich in einer Klinik anfallende Abortmaterial ist histologisch auf Blasenmole bzw. Chorionepitheliom zu untersuchen.
 2. Fehlende (2 Fälle) oder geringe (6 Fälle) Epithelproliferation sprach nur für Frühstadium der Windeibildung.
 3. Nach exakter Ausräumung im Frühstadium oder bei Abortus incompletus sank der Prolan-B-Spiegel bereits vor Ablauf einer Woche wieder auf normale Werte.
 4. Die Sichtung der Familien- und Eigenanamnesen von Blasenmolenträgerinnen brachte in kausalgenetischer Hinsicht keinen Beweis für endogene oder exogene Störungen; wir lassen die Frage offen, ob die Blasenbildung auf endogenen plus exogenen Faktoren beruht.
 5. Die Molenerkrankung trat bei jüngeren Frauen häufiger, bei Multiparae seltener auf.
 6. Die Größe des Uterus war im Durchschnitt um 1 1/2 bis 2 Monate der Norm voraus.
 7. Luteinzysten waren nur in fortgeschrittenen Stadien zu palpieren.
 8. Die Tragzeit belief sich durchschnittlich auf 4 Monate.
 9. Die Blutbilder von 10 Fällen zeigten pathologische Formen im Sinne einer erhöhten toxischen Wirkung.

10. Nur die Kombination der klinischen, biologischen und histologischen Bilder berechtigt zu einer endgültigen Diagnose.
11. Das Wort "Schwangerschaftsnachweis" ist sehr unglücklich gewählt ; Eine positive Reaktion entspricht nicht immer einer Gravidität, und ein negativer Befund kann trotz Gestatio vorliegen.
12. Bei der Harnverabreichung muß von der Kopf-Rumpf-Grenze des Frosches aus injiziert werden.
13. Noch mehr als bei normaler Schwangerschaft muß die Psyche in der Therapie berücksichtigt werden.
14. Bei der Molenausräumung empfehlen wir mit stumpfen Curetten zu arbeiten, sowie vor- und nachzutasten.
15. Die Uterusexstirpation ist nur von Fall zu Fall zu erwägen.
16. In der von einem russischen Wissenschaftler entwickelten Methode, nämlich die Frucht mit dem bryonalen Anteil der Placenta von ihrem Mutterboden zu lösen und einem "künstlichen Uterus" anzunähen, sehen wir die Möglichkeit, in absehbarer Zeit das Wachsen einer Blasenmole beobachten und bei partieller Windeibildung die Frucht doch noch zur Reife bringen zu können.
17. Durch gynäkologische Untersuchungen, Kontrollabrasio und Harnkontrollen (jede Blasenmolenkranke ist in der Kartei der Geschwulstberatungsstelle zu führen !) kann ein Chorionepitheliom schon im Frühstadium diagnostiziert werden.
18. Besonders bei wiederkehrender Blasenmole besteht nach unsrer Erfahrung (L e h n e r t) Entartungsgefahr.
19. 1,7% aller in unsere Klinik eingelieferten graviden Frauen entpuppten sich als Molenträgerinnen.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- (1) HIPPOKRATES : bei KOSSMANN im Zbl.Gyn.(1897) 1218.
im Zbl.Gyn.(1901) 263
im Arch.Gyn.62, H.1.
- (2) VELPEAU : bei KOSSMANN -- siehe oben ! --
- (3) MÜLLER, H.: Abhandlung über den Bau der Molen, Würzburg, 1847.
- (4) MARCHAND, F.: Über den Bau der Blasenmole, Z.f.Geb.u.Gyn. 32 (1895)405.
- (5) Aschheim, S.: Die Schwangerschaftsdiagnose aus dem Harn, Verlag Karger, Berlin. 1930 u. 1933. 62 S.
Arch.Gyn.144 (1931) 165.
Klin.Wschr.1927 u.1928.
- (6) ZONDEK, B.: Arch.Gyn.144 (1931) 133.
Z.f.Geb.u.Gyn.94 (1929) 190 u.203.
Endokrinologie 1929, Nr.5.
- (7) MEYER, R.: Hdb.der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie von Henke und Lubarsch, 7/1 (1930) 761.
- (8) GAIFAMI, jr.: Ann.di Ost. e Gin. 30 (1908) 141.
- (9) KRÖMER, P.: bei SIEGMUND, H.in Biologie und Pathologie des Weibes 9 (1953) 307.
- (10) KEHRER, F.A.: Über Traubenmolen. Arch.Gyn.45 (1894) 478.
- (11) BOIT, E.: Über die Anatomie und Ätiologie der mola hydatidosa und ein Beitrag zur Kenntnis von der partiellen Traubenmole. Berlin 1906. 28 S.
- (12) Kehrер, F.A.: = KEHRER (10)
- (13) ESSEN-MÖLLER, E.: Studien über die Blasenmole. Verlag Bergmann. Wiesbaden 1912.
- (14) GIERSE : bei MEYER (15)
- (15) MEYER, R.: Hdb.von Stoeckel 6/1. Verlag Bergmann. München 1930. 1064-1070.
- (16) MICHAEL : in Beale's Archives of medicine. Vol.I. p.320.
- (17) v.FRANQUE, O.: Z.f.Geb.u.Gyn. 34.
- (18) STORCH, E.D.: Fälle von sogenanntem partiellen Myom der Placenta. Virchows Archiv 72 (1878) 582.
- (19) LAHM, W.: Berichte über die ges.Gyn.u.Geb.4 (1924) 1.
- (20) KEHRER, F.A. : = KEHRER (10)

- (21) FALGARSKI; Mschr. f. Geb. u. Gyn. 34.
- (22) MATTES; Wiener Klin. Wschr. (1916) 179-180.
- (23) BERNUTZ ; bei ESSEN-MÖLLER (13)
- (24) GUPILL; bei ESSEN-MÖLLER (13)
- (25) HITSCHMANN, F.: Biologie und Pathologie des Weibes von Halban und Seitz, hdb. der Frauenheilkunde und Geburtshilfe. 7/2 (1928) 489.
- (26) KAUFMANN, H.: Z. f. Geb. u. Gyn. 60 (1907) 136.
- (27) AMANN ; Mschr. f. Geb. u. Gyn. 43 (1916).
- (28) MARCHAND, F.: = MARCHAND (4)
- (29) CLARA, M.: Entwicklungsgeschichte des Menschen. Quelle & Meyer, Heidelberg (1949) 147.
- (30) SCHÄFER, H.: D. med. Wschr. Nr. 45 (1959) 2006.
- (31) SCHÄFER, H.: = SCHÄFER (30)
- (32) KAUFMANN, E.: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Berlin und Leipzig. II (1922) 1341.
- (33) HINSELMANN, H.: Zbl. Gyn. (1931) 263.
- (34) GOTTSCHALK, S.: Z. f. Geb. u. Gyn. 53 (1904) 516.
- (35) DÖRFEL ; bei SIEGMUND, H. in Biologie und Pathologie des Weibes 9 (1953) 309.
- (36) MARCHAND, F.: = MARCHAND (4)
- (37) KAUFMANN, E.: = KAUFMANN (32)
- (38) KLEINE, H.O.: Arch. Gyn. 145 (1931) 459.
- (39) KÖLLIKER ; bei SIEGMUND, H. in Biologie und Pathologie des Weibes. 9 (1953) 312.
- (40) MARCHAND, F.: = MARCHAND (4)
- (41) MEYER, R.: Berliner klin. Wschr. 46 (1909) 1162.
- (42) ASCHOFF, L.: Arch. Gyn. 50 (1896) 511.
- (43) NÜRNBERGER, L.: Med. Klinik 27 (1931) 343.
- (44) HINSELMANN, H.: bei SIEGMUND, H. in Biologie und Pathologie des Weibes. 9 (1953) 310.
- (45) CHALET ZKY, E. - NEUMANN, J.: Hydatidenmole. Inaug. Diss., Bern 1891.
Mschr. f. Geb. u. Gyn. 6 (1897).
- (46) MEYER, R.: Z. f. Geb. u. Gyn. 92 (1928) 303.
- (47) KLEINE, H.O.: Arch. Gyn. 145 (1931) 261.
- (48) HINSELMANN, H.: Z. f. Geb. u. Gyn. 83 (1921) 313.
- (49) HÖFBAUER ; Wiener klinische Wschr. 1903.
- (50) TEN BERGHE, B. S.: Diss. Utrecht 1922.
Nederlandsch tijdschr. v. verlosk en gynäkol (1932) 235.

- (51) HINSELMANN, H.: Arch.Gyn.114 (1921) 197.
- (52) SCHMORL, G.: Zbl.Gyn.29 (1905) 129.
- (53) HITSCHMANN, F.: Die Deportation der Zotten und ihre Bedeutung. Mschr.f.Geb.u.Gyn. 53 (1904) 14.
- (54) GSCHEIDLEN, R.: Arch.Gyn.6 (1874) 292.
- (55) FRADA, G.: Biochim. e. Ter. sper.24 (1937) 538.
- (56) ZAGWASDIN, N.: Z.alcus 46 (1935) 294 (russisch).
- (57) KLEINE, H.O.: Arch.Gyn. 149 (1932) 368.
- (58) RUST, W.: bei SIEGMUND, H. in Biologie und Pathologie des Weibes 9 (1953) 312.
- (59) PHILIPP, E.: Zbl.Gyn. (1930) Nr.8, 450.
- (60) ASCHHEIM-ZONDEK = ASCHHEIM-ZONDEK (5), (6)
- (61) LIEPMANN: D.med.Wschr. 22 (1903) .
- (62) ABDERHALDEN: Die Abwehrfermente des tier.Organismus. 2. Auflage. Verlag Springer. Berlin 1913.
- (63) WERRLE, E. -SEMM, K.: Arch.Gyn.187 (1955) 106-111.
- (64) RICHARDSON, G.C.: Americ.J.Obst.Gyn.61 (1951) 1317-1323.
- (65) GUTERMANN, H.S.: J.clin.Endocrin.4 (1944) 262 u.5 (1945) 407.
- (66) BROWNE-VENNING: Lancet. 231 (1936) 1507-1511.
- (67) RABAU-SZEJNBERG: Gynökologia 139 (1955) 158.
- (68) LEWIN, H.: Biologie und Pathologie des Weibes von Seitz-Amreich. 1. Ergänzungsband. Die biologischen Schwangerschaftsreaktionen. (1957) 581.
- (69) EBERSON, F.: Proc.Soc.exper.Biol.a.Med.28 (1931) 407-409.
- (70) STEWART, W.: Lancet. I (1931) 1347-1349.
- (71) RÖSSLER, H.: Z.f.Geb.u.Gyn.96 (1929) 516.
- (72) CLAUBERG, C.: Zbl.Gyn.56 (1932) 964.
- (73) ASCHHEIM, S.: = ASCHHEIM (5)
- (74) EHRHARDT, K.: Med.Klinik (1931) 426.
D.med.Wschr. (1930) 917.
- (75) WAGNER, G.: D.med.Wschr.(1930) 51.
- (76) EHRHARDT, K.: Klin.Wschr. (1929) Nr.44 und 50.
- (77) HEIM, K.: Med.Klinik (1934) I, 701.
- (78) FELS, E.: Zbl.Gyn.53 (1929) 466.
- (79) Cristea, G. u. PURGE, G.H.: Gynec.si Obstetr.1, 246;
deutsche Zusammenfassung 256, 1936.
- (80) SIEGMUND, H.: Zbl.Gyn.58 (1934) 1097.
- (81) HEIM, K.: = HEIM (77)
- (82) WLADIKA: Zbl.Gyn. (1931) 143-153.
- (83) RUCICKA, J.: Arch.Gyn.160 (1935) 76.

- (84) SCHULTZE-RHONHOF : Zbl. Gyn. (1930) 581.
 (85) PHILIPP, E.: Zbl. Gyn. 55 (1931) 491.
 (86) CLAUBERG, C.: = CLAUBERG (72)
 (87) MEYER, R.: Zbl. Gyn. 55 (1931) 490-491.
 (88) PHILIPP, E.: Zbl. Gyn. 55 (1931) 490-491 und 929.
 (89) BERBLINGER : Z. f. Geb. u. Gyn. 96 (1929) 646.
 (90) WAGNER, G. A.: Zbl. Gyn. 52 (1928) 10.
 (91) HINSELMANN, H.: Arch. Gyn. 114 (1920) H. 1.
 (92) VIRCHOW, R.: Die krankhaften Geschwülste. Berlin (1863) 396.
 (93) MARCHAND, F. = MARCHAND (4)
 (94) HINSELMANN, H.: Zbl. Gyn. 55 (1931) 266.
 (95) GOTTSCHALK, S.: Zbl. Gyn. 29 (1905) 306.
 (96) MOENCH, G. L.: Zbl. Gyn. 51 (1927) 2730.
 (97) ALBERS-SCHÖNBERG : in "Medizin III", Fischer-Verlag (1959) 71.
 (98) ESSEN-MÖLLER, E. = ESSEN-MÖLLER (13)
 (99) LANGHANS, Th.: bei SIEGMUND, H. in Biologie und Pathologie des Weibes 9 (1953) 319.
 (100) MEYER, R.: bei SIEMUND, H. im Hdb. von Seitz-Amreich, 9 (1953) 319.
 (101) FRANKL, O.: bei SIEGMUND, H. in Biologie und Pathologie des Weibes 9 (1953) 319.
 (102) HINSELMANN, H.: Arch. Gyn. 114 (1921) 197.
 (103) KALTENBACH, R.: Lehrbuch der Geburtshilfe. Stuttgart 1893.
 (104) MARCHAND, F. : = MARCHAND (4)
 (105) ESSEN-MÖLLER, E.: = ESSEN-MÖLLER (13)
 (106) BLEIER : Geb. u. Frauenheilkunde 13 (1953) 57.
 (107) HITSCHMANN, F.: Biologie und Pathologie des Weibes von Halban-Seitz, Handbuch der Frauenheilkunde u. Geburtshilfe. 7/2 (1928) 482-483.
 (108) HRITSU, C.: Bull. Soc. Obstétr. Par. 22 (1933) 461.
 (109) CALATOZZOLO : Riv. Ostetr. 17 (1935) 5.
 (110) BAUMGART, H.: bei SIEGMUND, H. in Biologie u. Pathologie des Weibes 9 (1953) 321.
 (111) ESSEN-MÖLLER, E.: " ESSEN-MÖLLER (13)
 (112) STOECKEL, W.: Festschr. f. Fritsch 136, Leipzig 1902.
 (113) NÜRNBERGER : bei SIEGMUND, H. in Biologie und Pathologie des Weibes 9 (1953) 321.
 (114) ESSEN-MÖLLER, E.: = ESSEN-MÖLLER (13)
 (115) ARMSTRONG : Americ. J. Surg. 1939.

- (116) SIEGMUND, H.: Wiener klinische Wschr.1931.
- (117) WINTER, E.W.: Z.f.Geb.u.Gyn. 107 (1934) 243.
- (118) ESSEN-MÖLLER, E.: = ESSEN-MÖLLER (13)
- (119) KEHRER, F.A.: = KEHRER (10)
- (120) HITSCHMANN, F.: Biologie und Pathologie des Weibes, Hdb.von Halban u. Seitz, 7/2 (1928) 484.
- (121) AMREICH, A.: Mschr.f.Geb.56 (1922) 249.
- (122) LIEBE, W.Z.: Z.f.Geb.u.Gyn.90 (1926).
- (123) GYGAX, M.: Arch. Gyn. 147 (1931) 129.
- (124) HITSCHMANN, F.: Biologie und Pathologie des Weibes, Hdb.von Halban u. Seitz, 7/2 (1928) 487.
- (125) WEIBL : bei SIEGMUND, H. in Biologie und Pathologie des Weibes 9 (1953) 322.
- (126) HITSCHMANN, F.: Hdb.der Frauenkrankheiten und Geburtshilfe von Halban u. Seitz, 7/2 (1928) 472.
- (127) RICHARDSON : = RICHARDSON (64)
- (128) GUTERMANN : = GUTERMANN (65)
- (129) ASCHHEIM-ZONDEK = ASCHHEIM-ZONDEK (5) u. (6)
- (130) FRIEDMANN, M. H.: Americ.J.Physiol. 89 (1929) 438-442.
- (131) CLAUBERG, C.: = CLAUBERG (72)
- (132) GALLI-MAININI, C.: J.clin.Endocrinol. 7 (1947) 653-658.
- (133) HOUSSAY : bei LEWIN, H. im Hdb.von Seitz-Amreich, 1.Ergänzungsband (1957) 574.
- (134) LEWIN, H.: Die biologischen Schwangerschaftsreaktionen, im Hdb.von Seitz-Amreich, 1. Ergzgsbd. (1957) 576.
- (135) LEWIN, H. u. SPIEGELHOFF, W.: Die Cyclushormone des Weibes. Enke-Verlag, Stuttgart, 1951.
- (136) RISSE, Th.: Die Medizinische (1957) Nr.33/34, 1188-1191.
- (137) WAGNER, G.A.: = WAGNER (90)
- (138) MANDELSTAMM u. KAPLUN : Berichte Gynäkologie 1934.
- (139) HEIM, K.: = HEIM (77)
- (140) RISSE, Th.: = RISSE (136)
- (141) HARTLEB, H.: Arch.Gyn.180 (1951) 247.
- (142) HERTER, K.: Vergleichende Physiologie der Tiere, Energie und Stoffwechsel. Verlag Walter de Gruyter & Co.Berlin 1847.
- (143) HERTER, K.: = HERTER (142)
- (144) WOLVEKAMP u. TINBERGEN : Recherches sur la sécrétion de la pepsine par les glandes oesoph. de la grenouille verte. Arch.Neerland, Physiol.(1942)26.

- (145) BRAZEL, E.: Die Medizinische (1957) 1547.
- (146) LEWIN, H.: = LEWIN (134)
- (147) WINTER, E.W.: = WINTER (117)
- (148) FREUND, E.: bei SIEGMUND, H. in Biologie und Pathologie des Weibes 9 (1953) 325.
- (149) GERSUN, M.: Ginek. polska 8 (1929) 743 (russisch).
- (150) KÜSTNER, H.: Lehrbuch der Geburtshilfe und Frauenheilkunde. Verlag Barth, Leipzig (1958) 11-12.
- (151) SIEGMUND, H.: = SIEGMUND (116)
- (152) SEITZ, L.: Handbuch der Geburtshilfe, 2/2 (1904) 1075.
- (153) LOPEZ : bei SIEGMUND, H. in Biologie und Pathologie des Weibes 9 (1953) 324.
- (154) STOECKEL, W.: bei Siegmund, H. in Biologie und Pathologie des Weibes 9 (1953) 324.
- (155) SANT'ANNA, J.: Rev. Gynec. (port) 24 (1930).
- (156) STURGIS, M.C.: Americ. J. Obstetr. 19 (1930) 641. Zbl. Gyn. 54 (1930) 3117.
- (157) SANT'ANNA, J.: = SANT'ANNA (155)
- (158) HITSCHMANN, F.: = HITSCHMANN (25)
- (159) HITSCHMANN, F.: Biologie und Pathologie des Weibes, Hdb. von Halban-Seitz, 7/2 (1928) 490.
- (160) MEYER, R.: Hdb. der Gyn. von W. Stoeckel, 6/1 (1930) 999-1007.
- (161) WESTPHALEN : Zbl. Gyn. (1922) 194.
- (162) SOLOWIJ, A.: Mschr. f. Geb. u. Gyn. 12 (1900) 15.
- (163) STORCH, E.D.: = STORCH (18)
- (164) KEHRER, F.A. : = KEHRER (10)
- (165) KWATSCHATURIAN : Doklady Akad. Nauk. UDSSR. 129 (1960) 175.
- (166) KWATSCHATURIAN : = KWATSCHATURIAN (165)
- (167) HITSCHMANN, F.: Hdb. von Halban-Seitz, 7/2 (1928) 487.
- (168) BLACK, W.T.: Amer. J. Surg. 20 (1933) 638.
- (169) STUNDE : bei SIEGMUND, H. in Biologie und Pathologie des Weibes 9 (1953) 354.
- (170) MEYER, R.: bei SIEGMUND, H. im Hdb. von Seitz-Amreich, 9 (1953) 354.
- (171) HITSCHMANN, F.: Hdb. von Halban u. Seitz, 7/2 (1928) 528.
- (172) BREWS, A.: Proc. roy. Soc. med. 28 (1935) 1213.
- (173) FRANKL, O.: bei SIEGMUND, H. im Hdb. von Seitz-Amreich, 9 (1953) 354.
- (174) HITSCHMANN, F.: Hdb. von Halban-Seitz, 7/2 (1928) 527.

- (175) HITSCHMANN, F.: = HITSCHMANN (174)
- (176) MEYER, R.: bei SIEGMUND, H. im Hdb.von Seitz-Amreich, 9 (1953) 354.
- (177) SZATHMARY, Z.: Z.f.Geb.u.Gyn.98 (1930) 444.
- (178) HITSCHMANN, F.: = HITSCHMANN (174)
- (179) MEYER, R. = MEYER (176)
- (180) SZATHMARY, Z.: = SZATHMARY (177)
- (181) SZATHMARY, Z.: = SZATHMARY (177)
- (182) KÄUFFLER, R.: Zbl. Gyn. (1939) 2377.
- (183) ASCHOFF, L.: Zbl. Pathologie 13 (1902) 425.
Ergebnisse der Allgemeinen Pathologie von
Lubarsch-Ostertag. 1898. Wiesbaden (1900).
- (184) EHRHARDT, K.: D.med.Wschr. (1930) 918.
- (185) PHILIPP, E.: bei SIEGMUND, H. in Biologie und Pathologie
des Weibes, Hdb.von Seitz-Amreich. 9 (1953)
327.
- (186) ESSEN-MÖLLER, E.: = ESSEN-MÖLLER (13)
- (187) LEHNERT, K.: Gynaecologia, S.Karger, Separatum Vol.131,
Fasc. 4, April 1951.
- (188) BAZAN : Bol.Soc.Obstetr,Buenos Aires 4 (1925) 604-609.
Ref.Zbl.Gyn.51 (1927) Nr.11.
- (189) VIANA : bei LEHNERT (187)
- (190) CHESLEY : bei LEHNERT (187)
- (191) COSGROVE : bei LEHNERT (187)
- (192) PREECE : bei LEHNERT (187)
- (193) LEHNERT, K.: = LEHNERT (187)
- (194) MEYER, R.: bei Siegmund, H. im Hdb.von Seitz-Amreich,
9 (1953) 327.
- (195) SIEGMUND, H.: Biologie und Pathologie des Weibes, Hdb.von
Seitz-Amreich, 9 (1953) 327.
- (196) OGASAWARA : Mitt.jap.Ges.29, H.4, deutsche Zsfssg.25
(1934).
- (197) SCHEYER : bei SIEGMUND, H. im Hdb.von Seitz-Am-
reich, 9 (1953) 327.
- (198) DAS : bei SIEGMUND, H. in Biologie und Patholo-
gie des Weibes, Hdb.von Seitz und Amreich,
9 (1953) 327.

LEBENS LAUF

=====

Am 26. Januar 1934 wurde ich als Sohn der ledigen Verkäuferin Erna Leber in Frankfurt am Main geboren. 1940 trat ich in die Frankfurter Gellertschule ein, die ich 1943 infolge unserer Evakuierung nach Königstein im Taunus verlassen mußte. Dort absolvierte ich dann mein viertes Grundschuljahr. Nach dem Kriege kehrten wir in unsere Heimatstadt zurück.

Aber erst ein Jahr später öffneten die Höheren Schulen wieder ihre Pforten, so daß ich 1946 in das Carl Schurz-Realgymnasium aufgenommen werden konnte, an dem ich 1955 die Reifeprüfung bestand.

Mein Interesse galt nun besonders den lateinischen und medizinischen Vorlesungen an der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main. Nach Absolvierung des vorklinischen Studiums, des Krankenpflegedienstes am Marienkrankenhaus und am Privatkrankenhaus Sachsenhausen und der ärztlichen Vorprüfung an der hiesigen Universität famulierte ich je einen Monat in der Universitätsfrauenklinik in Turin und im Kreiskrankenhaus Reutte in Österreich, sowie drei Monate in der Frauenklinik des Offenbacher Stadtkrankenhauses, von dessen Leiter, Prof. Lewin, ich die Doktorarbeit erhielt.

Inzwischen bestand ich am 1. März 1962 das medizinische Staatsexamen und am 28. November 1962 die mündliche Doktorprüfung. Seit 15. März 1962 bin ich am Kreis- und Unfallkrankenhaus als Medizinalassistent zur Ableistung meiner chirurgischen Pflichtzeit tätig.

Rotthalmünster\$Ndb., im Dezember 1962

Kurt Leber

